

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Professor Dr. med. Reiner Benecke

**Marklagerveränderungen bei klassischer Amyotropher  
Lateralsklerose (ALS) und ihren Lower Motor Neuron-Varianten -  
eine Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Studie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Charlotte Bißbort, geboren am 13.09.1985

Rostock, Januar 2013

urn:nbn:de:gbv:28-diss2014-0039-7

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. Johannes Prudlo, Klinik für Neurologie, Universität Rostock
2. Gutachter: PD Dr. med. Julian Großkreutz, Klinik für Neurologie, Universität Jena
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Klinik für Neurologie, Universität Ulm

Datum der Einreichung: 10.01.2013

Datum der Verteidigung: 05.02.2014

## **Inhaltsverzeichnis:**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>1. Einleitung</b> .....	7
<b>1.1. Amyotrophe Lateralsklerose</b> .....	7
1.1.1. Klinik und Epidemiologie .....	7
1.1.2. Diagnose-Forschungskriterien .....	7
1.1.3. Diagnostik .....	8
1.1.4. Ätiologie, Pathogenese und Therapie .....	9
1.1.5. ALS und ihre Varianten .....	11
1.1.5.1. Klassische ALS .....	11
1.1.5.2. Progressive Muskelatrophie (PMA) .....	11
1.1.5.3. Flail arm-/Flail leg-Syndrom .....	12
1.1.5.4. Primäre Lateralsklerose (PLA) .....	13
<b>1.2. Die ALS als Multisystemerkrankung</b> .....	13
1.2.1. DT-MRI zur Aufdeckung motorischer und extramotorischer neuronaler mikrostruktureller Schädigung .....	13
1.2.2. Anatomie und Funktion der von FA-Reduktion betroffenen Nervenfasern .....	15
1.2.2.1. Tractus corticospinalis .....	15
1.2.2.2. Kleinhirnbahnen .....	15
1.2.2.3. Posteriores Cingulum .....	16
1.2.2.4. Fasciculus uncinatus .....	16
1.2.2.5. Assoziationsfasern: Fasciculi longitudinalis superior, -longitudinalis inferior, - fronto-occipitalis inferior .....	16
1.2.2.6. Kommissurenfasern: Balken, Forceps major und Forceps minor .....	16
1.2.2.7. Vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna .....	17
1.2.2.8. Vordere thalamische Strahlung (Radiatio thalami anterior) .....	17
1.2.3. Pathogenese und DTI-Pathologie der Kognitions- und Verhaltensstörungen bei ALS .....	17
1.2.4. TBSS und ihr Nutzen für die Multisystemerkrankung ALS .....	18
<b>1.3. DT-MRI als Instrument zur frühen Aufdeckung mikrovaskulärer white-matter     Läsionen und der Störung struktureller Konnektivität</b> .....	18
<b>1.4. Die revidierte ALS functional rating scale (ALSFRS-R) und FA-Reduktion</b> .....	19
<b>1.5. Hypothesen und Untersuchungsziele</b> .....	19

<b>2. Methoden</b>	22
<b>2.1. Patienten und Kontrollpersonen</b>	22
<b>2.2. Untersuchungsmethoden</b>	25
2.2.1. Diffusion Tensor Imaging - Methodische Grundlagen	25
<b>2.3. Untersuchungen</b>	26
2.3.1. MRT/DTI	26
2.3.2. Psychometrische Testung	26
<b>2.4. Datenauswertung</b>	27
2.4.1. DTI-Datenauswertung	27
2.4.1.1. Tract-Based-Spatial-Statistics (TBSS)	27
2.4.1.2. ROI-Analyse der DTI-Daten	30
2.4.1.3. Statistik der ROI-Analyse-Ergebnisse	31
<b>3. Ergebnisse</b>	33
<b>3.1. Gruppenparameter</b>	33
<b>3.2. TBSS-Resultate</b>	33
3.2.1. Vergleich der FA-Werte von 22 Patienten gegen FA-Werte von 21 Probanden	33
3.2.2. Korrelation ALSFRS-R-Scores mit FA-Werte der 22 Patienten	34
3.2.3. Dreiecksvergleich klassische ALS – LMN-Syndrom – Kontrollgruppe	34
3.2.4. Vergleich der FA-Werte von 18 rein motorisch beeinträchtigten Patienten gegen 18 gesunde Probanden	34
3.2.5. Z-score-Analysen der FA-Werte der LMN-Patienten	35
<b>3.3. Resultate der ROI-Analyse von Tractus corticospinalis, Corpus Callosum und Posteriolem Cingulum</b>	37
3.3.1. Qualitätskontrolle	37
3.3.2. Ergebnisse der Varianzanalyse	37
<b>3.4. CERAD-Ergebnisse</b>	40
<b>4. Diskussion</b>	41
<b>4.1. Fasersysteme mit FA-Reduktion in den TBSS-Analysen</b>	42
<b>4.2. Kognition und Faserintegrität</b>	46
<b>4.3. Korrelation der motorischen Beeinträchtigung mit FA-Reduktion</b>	47
<b>4.4. LMN-Syndrome und FA-Reduktion</b>	48
<b>4.5. TBSS zur Auswertung von DTI-Daten</b>	49
<b>4.6. ROI-basierte FA-Messung</b>	50
<b>4.7. Limitationen der Studie</b>	51

<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Publikationsliste.....</b>	<b>75</b>
<b>8. Thesen zur Dissertation .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>78</b>
<b>Abbildungsverzeichnis und Abbildungen 2-12 .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>91</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ALS – Amyotrophe Lateralsklerose

ALSFRS- ALS Functional Rating Scale

CC – Corpus callosum

DTI – Diffusion Tensor Imaging

DT-MRI – Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging

FA – Fraktionelle Anisotropie

FTD – Fronto-temporale Demenz

ICC - Intraklassen-Korrelationskoeffizient

LMN – Lower motor neuron (Unteres Motorneuron)

LMNS – Lower motor neuron syndrome

Ncl./Ncll. – Nucleus/Nuclei

PC – Posteriores Cingulum

PLIC – Posterior limb of the internal capsule

PMA – Progressive Muskelatrophie

PLS – Primäre Lateralsklerose

ROI – Region of interest

TBSS – Tract-Based Spatial Statistics

UMN – Upper motor neuron (Oberes Motorneuron)

# **1. Einleitung**

## **1.1. Amyotrophe Lateralsklerose**

### **1.1.1. Klinik und Epidemiologie**

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch eine Degeneration von Neuronen in Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist und nach durchschnittlich 3 bis 5 Jahren (Beghi et al. 2006) zum Tode führt.

Die Patienten weisen mit Lähmungen einhergehende Muskelatrophien auf, die an den Extremitäten oder bulbär beginnen, zudem können Faszikulationen, Crampi, Schluck- und Sprachstörungen, Affektlabilität und ein Gewichtsverlust auftreten.

Die Degeneration von Motorneuronen stand lange Zeit im Vordergrund des Wissens über die ALS. Heute weiß man, dass auch extramotorische Neuronen von dem degenerativen Prozess betroffen sind, so dass die ALS als Multisystemerkrankung aufgefasst wird (Abrahams et al., 2005; Phukan et al., 2007; Sage et al., 2007; Turner et al., 2009, Sage et al. 2009).

Bis zu fünfzehn Prozent (Ringholz et al. 2005, Phukan et al. 2012) der ALS-Patienten sind mit einer manifesten fronto-temporalen Demenz (ALS-FDT) assoziiert. Bis zu 50 % der nicht-dementen ALS-Patienten zeigen milde kognitive Beeinträchtigungen (Strong et al. 2003, Ringholz et al. 2005, Lomen-Hoerth et al. 2003, Rippon et al. 2006) und bis zu 40 % Verhaltensstörungen (Witgert et al. 2010).

Die Inzidenz der ALS beträgt 1,5-2,5 pro 100 000 Einwohner und Jahr (Logroscino et al. 2008, Traynor et al. 2000, Piemonte 2001), die Prävalenz liegt bei etwa 4-8/100 000.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für die sporadische Form bei 58-63 Jahren und für die familiäre Form bei 47-52 Jahren (Kiernan et al. 2011). Männer sind im Verhältnis ca. 1,5:1 häufiger betroffen als Frauen (Wijesekera et Leigh 2009).

### **1.1.2. Diagnose-Forschungskriterien**

1994 wurden die El Escorial Diagnosekriterien erstmalig publiziert (Brooks 1994),

1998 wurden sie in revidierter Form veröffentlicht (Brooks et al. 2000).

Wir verwendeten zur Einteilung der Diagnosesicherheit die El Escorial Revisited Kriterien, wie sie 1998 veröffentlicht wurden und auch heute üblicherweise angewendet werden: Die erhobenen Befunde lassen sich anhand dieser Diagnosekriterien, die auf die Einteilung in vier Körperregionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral) und vier Grade der

Diagnosesicherheit beruhen (possible; probable, laboratory supported; probable; definite), in folgende Forschungskriterien einordnen (Leigh et al. 2003):

▪ **Mögliche (possible) ALS** mit Zeichen

- des UMN und LMN in einer Region *oder*
- des UMN in zwei oder mehr Regionen *oder*
- des UMN und LMN in zwei Regionen ohne UMN-Zeichen rostral der LMN-Zeichen

▪ **Wahrscheinliche (probable, laboratory supported) ALS**, mit Zeichen

- des UMN in einer oder mehr Regionen und LMN-Zeichen im EMG in mindestens zwei Regionen

▪ **Wahrscheinliche (probable) ALS** mit Zeichen

- des UMN und LMN in zwei Regionen, wobei UMN-Zeichen rostral der LMN-Zeichen zu finden sind

▪ **Definitive (definite) ALS** mit Zeichen

- des UMN und LMN in  $\geq 3$  Regionen

### 1.1.3. Diagnostik

Die Diagnostik der ALS beruht in erster Linie auf der klinischen Untersuchung, in der sich beim Vollbild der klassischen ALS Schädigungszeichen des UMN und des LMN finden: Bei Erkrankungsbeginn steht meist eine motorische Symptomatik im Vordergrund, die entweder bulbär oder, wie in etwa 2/3 der Fälle, an den Extremitäten beginnt (Wijesekera et Leigh 2009). Patienten weisen eine fokal beginnende, bald jedoch symmetrisch progrediente Muskelschwäche auf, Faszikulationen, belastungsabhängige Crampi, Dysarthrie und Dysphagie sowie eine Affektlabilität. Ein Gewichtsverlust ist bei bis zu 21% der Patienten zu finden (Leigh et al. 2003) und kann bis zur Kachexie führen. Eine Atempumpenschwäche steht in weniger als 3 % der Fälle am Beginn der Erkrankung (Gautier et al. 2010), stellt aber im Verlauf den entscheidenden lebensbegrenzenden Faktor dar. Klinische Zeichen einer Schädigung des UMN, dessen Perikaryon im Motorkortex sitzt, sind gesteigerte Muskeleigenreflexe (im Kontrast zur Muskelatrophie stehend), eine gegebenenfalls spastische Erhöhung des Muskeltonus und Pyramidenbahnzeichen. Klinische Zeichen einer Schädigung des LMN, dessen Perikaryon im Hirnstamm oder Rückenmark sitzt, sind die schlaffe Lähmung, Muskelatrophien, abgeschwächte oder erloschene Muskeleigenreflexe, Faszikulationen und Crampi.



Die Sensibilität sowie die Augen- und Sphinktermuskulatur bleiben im Rahmen eines natürlichen Krankheitsverlaufs unbeeinträchtigt. Meist progrediert die Symptomatik rasch und kontinuierlich.

Die spontane und die familiäre ALS lassen sich klinisch nicht voneinander unterscheiden. Die wichtigste Zusatzdiagnostik sind die Elektrodiagnostik mit Elektromyographie und Elektroneurographie, die dem Nachweis neurogener Veränderungen im Muskel und dem Ausschluss höhergradiger Veränderungen in der Neurographie dienen. Dabei ist gegebenenfalls die Früherkennung der Schädigung der LMN vor Auftreten von LMN-Zeichen in der klinisch-neurologischen Untersuchung (Kiernan et al. 2011) möglich. In der Elektromyographie können eine pathologische Spontanaktivität und Faszikulationen auftreten. Die Einzelpotentialanalyse mehrerer motorischer Summenaktionspotentiale ergibt Hinweise auf einen chronisch-neurogenen Umbau. Bei maximaler Willkürinnervation ist das Interferenzmuster gelichtet (Krarup 2010). In der Elektroneurographie erweist sich die sensible Neurographie als unauffällig, wohingegen die motorische Nervenleitgeschwindigkeit auf bis zu 75% der Norm reduziert sein kann. Latenz und Dauer des distalen motorischen Summenaktionspotentials können Werte bis 150 % des Normwertes annehmen. Ein Leitungsblock findet sich in der Elektroneurographie beim ALS-Patienten nicht (de Carvalho et al. 2008).

Patienten mit einem Verdacht auf eine ALS sollten eine kraniale und spinale magnetresonanztomographische Untersuchung zum Ausschluss konkurrierender Ursachen erhalten, wie beispielsweise einer kompressiven spondylogenen zervikalen Myelo- oder Radikulopathie.

#### 1.1.4. Ätiologie, Pathogenese und Therapie

90-95 % der ALS-Erkrankungen treten sporadisch auf (sALS), die restlichen 5-10 % familiär (fALS). Die Ätiologie der ALS ist bei den sporadischen Fällen unbekannt; ebenso verhält es sich mit möglichen Risikofaktoren. Bei circa 20 % der fALS-Patienten und bei 2-3 % der sALS-Patienten ist eine Mutation des SOD-1-Genes ursächlich, das für die Cu/Zn-Superoxid-Dismutase-1 kodiert (Rosen et al. 1993) und auf Chromosom 21 lokalisiert ist. Es wurden mehr als 150 Mutationen dieser SOD-1 nachgewiesen, die mit ALS in Verbindung stehen. TDP-43 und der FUS (fused in sarcoma), strukturell und funktionell ähnliche Proteine, regulieren die Genexpression und sind die Hauptkomponenten der neuronalen intrazytoplasmatischen Einschlüsse. Neumann et al. 2006 und Arai et al. entdeckten 2006 die

pathogenetische Bedeutung des posttranslational veränderten Proteins TDP-43, das bei ALS und FTD in Neuronen akkumuliert.

2011 berichten DeJesus-Hernandez et al. und Renton et al. von einer pathologischen Expansion eines nicht kodierenden Repeats des Gens C9ORF72, die DeJesus-Hernandez et al. bei 11,7% der FTD bzw. 23,5% der familiären ALS und Renton et al. bei 46% der familiären ALS bzw. 21,1% der sporadischen ALS der finnischen Patienten fanden. Die Repeat-Expansion führt dabei möglicherweise zu einem Verlust eines C9ORF72-Transkriptionsprodukts und zur abnormen Bildung nukleärer RNA. Die Entdeckung des C9ORF72-Gens als ein gemeinsamer pathogenetischer Faktor der neurodegenerativen Erkrankungen FTD und ALS zeigt zum einen deren Assoziation, zum anderen wird so auch für die ALS deutlich, dass sie eine Multisystemerkrankung ist, die über die Schädigung motorischer neuronaler Systeme hinausgeht.

Es gibt bis zum heutigen Tag keine befriedigende ursächliche Behandlung der ALS.

Einziges wirksames und heute eingesetztes Medikament ist Riluzol: Bensimon et al. 1994, deren Ergebnisse von Lacomblez et al. 1996 bestätigt wurden, zeigten, dass unter der Therapie mit dem Glutamat-Antagonisten Riluzol eine moderate Lebensverlängerung im Vergleich zur Placebo-Gabe zu verzeichnen ist. Millers Meta-Analyse aus vier randomisiert-kontrollierten Studien aus dem Jahre 2002 zeigte, dass sich unter 100 mg Riluzol täglich das mittlere Überleben um durchschnittlich zwei Monate verlängert.

Der Behandlungsschwerpunkt liegt auf der symptomatischen Therapie und umfasst neben einer Physiotherapie gegebenenfalls die Unterdrückung eines übermäßigen Speichelflusses, beispielsweise durch Gabe von Atropin oder Amitryptilin oder Botulinumtoxin-Injektionen in die Speicheldrüsen (Giess et al. 2000, Gilio et al. 2010). Bei bestehender Dysphagie sollte zunächst eine Veränderung der Speisekonsistenz und zu einem späteren Zeitpunkt, wenn der Schluckvorgang stärker beeinträchtigt ist und die Gefahren eines starken Gewichtsverlustes, einer Dehydrierung und Aspirationspneumonien bei häufigem Verschlucken gegeben sind, die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) erfolgen (McDermott et Shaw 2008, Radunovic et al. 2007). Außerdem kann man die letztlich lebenslimitierende respiratorische Insuffizienz zu einem frühen Zeitpunkt durch eine nichtinvasive Maskenbeatmung vor allem während der Nacht verbessern (McDermott Shaw 2008). Auf Wunsch des Patienten können auch ein Tracheostoma angelegt und eine langfristige invasive Beatmung durchgeführt werden. Die frühzeitige Hilfsmittelversorgung der Patienten

(Rollstuhl, Sprachcomputer bei Anarthrie etc) trägt entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität bei.

#### 1.1.5. ALS und ihre Varianten

<b>Upper</b> motor neuron syndromes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PLS (1%)</b></li> <li>▪ <b>UMN dominante ALS</b></li> </ul>
<b>Mixed</b> motor neuron syndromes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>klassische ALS (75-80%)</b></li> </ul>
<b>Lower</b> motor neuron syndromes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PMA (10-15%)</b></li> <li>▪ <b>Flail arm syndrome (5%)</b></li> <li>▪ <b>Flail leg syndrome (3%)</b></li> </ul>

Abbildung 1: ALS-Spektrum Krankheiten und deren Häufigkeit

##### 1.1.5.1. Klassische ALS

Die klassische ALS ist eine Multisystemerkrankung, die UMN und LMN betrifft und von der neben den lange Zeit im Vordergrund stehenden motorischen Schädigungszeichen auch extramotorische Systeme betroffen sind. Es kann so zu kognitiven Störungen und Verhaltensauffälligkeiten kommen (Strong et al. 2003, Ringholz et al. 2005, Lomen-Hoerth et al. 2003, Rippon et al. 2006, Witgert et al. 2010). Die bulbäre Form progrediert schneller als die an den Extremitäten und betrifft Frauen und Männer gleich häufig (Leigh et al. 2003).

##### 1.1.5.2. Progressive Muskelatrophie (PMA)

Die PMA ist eine Unterform der ALS und befällt nur das LMN. Zeichen des UMN fehlen für mindestens 1 Jahr. Circa 10 % aller ALS Patienten erkranken an diesem Subtyp. Die PMA betrifft mehr Männer, das Verhältnis betroffener Männer zu Frauen ist 2,9:1 (Kim et al. 2009). Die Prognose der PMA ist günstiger als die der klassischen ALS: Die mediane Überlebenszeit liegt bei 48 Monaten (Kim et al. 2009).

Diese Form der ALS beginnt an den Extremitäten mit Atrophien, Paresen und Faszikulationen. Eine Bulbärsymptomatik, Pyramidenbahnzeichen sowie gesteigerte Reflexe finden sich zunächst nicht.

Heute wird befürwortet, die PMA als Subtyp der ALS zu sehen, da sich, wenn auch zunächst klinisch keine Zeichen der Schädigung des UMN feststellbar sind, bei mehr als 20 % (Kim et al. 2009) solche im Krankheitsverlauf entwickeln.

Des Weiteren lassen sich subklinische Degenerationen des UMN nachweisen:

So wurden bei PMA-Patienten, die klinisch keine UMN-Zeichen aufwiesen, eine subklinische Degenerationen des Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) in der Autopsie nachgewiesen (Ince et al. 2003; Sasaki und Iwata 1999).

Die Magnetresonanztomographie und die Transkranielle Magnetstimulation sind Methoden, die zur Aufdeckung einer Beteiligung des UMN bei ALS verwendet werden können und zeigen, dass bei PMA-Patienten trotz fehlender klinischer Symptomatik die UMN bereits geschädigt sein können (Kaufmann et al. 2004, Floyd et al. 2009).

FALS Patienten mit einer nachgewiesenen SOD-1 Mutation können klinisch als PMA erscheinen (Cudkovicz et al. 1998, Cervenakova et al. 2000). Dies spricht dafür, dass die PMA dem ALS-Spektrum zugehört und im Verlauf in eine klassische ALS mit klinischen Schädigungszeichen des UMN übergehen kann.

Liegen nur Zeichen des LMN vor, ist das nach den revidierten El Escorial Kriterien nicht mehr als ALS klassifizierbar und macht den Einschluss von PMA-Patienten in Studien und den Zugang zur Therapie paradoxerweise unmöglich.

#### 1.1.5.3. Flail arm-/Flail leg-Syndrom

Weitere segmentale LMN-Varianten der ALS, die zunächst mit einer ausschließlichen Degeneration des LMN einhergehen, sind das Flail arm- und das Flail leg-Syndrom. Für beide gelten die Kriterien, dass innerhalb von mindestens 12 Monaten ab Symptombeginn keine Zeichen der funktionellen Schwäche oder Atrophie der bulbären Muskulatur und der unteren Extremität beim Flail arm-Syndrom bzw. der oberen Extremität beim Flail leg-Syndrom auftreten dürfen (Wijesekera et al. 2009).

Das Flail arm-Syndrom ist eine Unterform der ALS (Vucic und Kiernan 2007) wobei der Terminus des Flail arm-Syndroms von Hu et al. geprägt wurde (Hu et al. 1998). Es beschränkt sich auf die obere Extremität (cervikale Region). Die bulbäre, thorakale und lumbosakrale Region sind zunächst nicht von Veränderungen und damit Schwäche, Atrophie oder funktionellen Einschränkungen betroffen. Typisch für das Flail arm-Syndrom sind Schwäche und Atrophiezeichen vor allem der proximalen oberen Extremitäten. Bulbäre Symptomatik kann sich im Verlauf entwickeln, ebenso eine Insuffizienz der Atemmuskulatur. Auffällig ist das deutlich ungleich verteilte Geschlechterverhältnis 9:1, Männer sind wesentlich häufiger

betroffen als Frauen (Hu et al. 1998).

Das Flail leg-Syndrom verhält sich analog zum Flail arm-Syndrom mit dem Unterschied, dass die untere Extremität betroffen ist: Hier kommt es zu einer Schwäche und Atrophie der Beine, die meist distal beginnt. Die bulbäre, cervikale und thorakale Region sind zunächst von Degeneration ausgespart und zeigen keine Schwäche oder funktionelle Einschränkung. Das Geschlechterverhältnis ist beim Flail leg-Syndrom fast ausgeglichen, Männer und Frauen erkranken gleich häufig (Wijesekera et al. 2009).

Etwa 10 % der ALS-Patienten erkranken an dem Flail arm Subtyp, circa 6 % am Flail leg Subtyp. Beide Unterformen sind mit einer besseren Prognose und längerem Überleben (Talman et al. 2009) versehen als die klassische ALS: Das mittlere Überleben bei Flail arm- und Flail leg-Syndrom beträgt 5 bis 6 Jahre (Wijesekera et al. 2009).

#### 1.1.5.4. Primäre Lateralsklerose (PLA)

Die Primäre Lateralsklerose ist eine weitere Unterform der ALS, die etwa 1-2 % aller ALS-Patienten betrifft. Bei dieser Form zeigen zunächst ausschließlich die intrakraniellen Neurone Zeichen der mikrostrukturellen Schädigung: Betroffene Patienten haben eine spastische Paraparese, aber in der Regel keine Atrophie der Muskulatur, und fast immer findet sich eine Affektlabilität (Le Forestier et al. 2001). Eine bulbäre Symptomatik zu Beginn ist selten (Singer et al. 2006). Die obere Extremität ist bei Symptombeginn selten betroffen, kann aber im Verlauf Zeichen der Schädigung zeigen (Singer et al. 2006). Im Vergleich zur ALS ist die PLS mit einer besseren Prognose behaftet.

### **1.2. Die ALS als Multisystemerkrankung**

#### 1.2.1. DT-MRI zur Aufdeckung motorischer und extramotorischer neuronaler mikrostruktureller Schädigung

Die ALS wird seit einiger Zeit nicht mehr als rein motorische Erkrankung, sondern als eine Multisystemerkrankung angesehen:

So fanden Sasaki et al. 1992 und im selben Jahr Mizutani et al. bei der Autopsie von Gehirnpräparaten von Patienten mit langjährigem Verlauf von spontaner ALS auch außerhalb der motorischen Zentren des Gehirns Zeichen der Degeneration von Neuronen.

In PET (Positronen-Emissions-Tomographie) Studien beschrieben Abrahams et al. 1996 und Lloyd et al. 2000 ebenfalls, dass auch extramotorische Teile und Neurone des Gehirns von Integritätsstörungen betroffen sind.

Des Weiteren tragen die Erkenntnisse, dass bei 30-50 % der Patienten Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Rippon et al. 2006, Strong et al. 2003, Ringholz et al. 2005, Lomen-Hoerth et al. 2003), und bei bis zu 40 % Verhaltensauffälligkeiten (Witgert et al. 2010) vorliegen, zur Bezeichnung der ALS als Multisystemerkrankung bei.

Dafür sprechen auch die molekularbiologischen Entdeckungen des posttranslational veränderten TDP-43-Proteins (Neumann et al. 2006, Arai et al. 2006) und der Repeat-Expansion des Gens C9ORF72 (die DeJesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011), die für die Entwicklung einer ALS und einer FTD verantwortlich sein können.

Gerade in den letzten Jahren wurden zahlreiche DTI-Studien publiziert, die sich mit der Faserdegeneration verschiedener Nervenbahnsysteme beschäftigten und teilweise auch die Hypothese stützen, dass extramotorische Fasern der weißen Substanz von Integritätsstörungen betroffen sind: Integritätsstörungen der Pyramidenbahn konnten in zahlreichen Studien (Ellis et al. 1999, Toosy et al. 2003, Sach et al. 2004, Abe et al. 2004, Aoki et al. 2005, Cosottini et al. 2005, Wang et al. 2006, Senda et al. 2009, Schirrig et al. 2007, Thivard et al. 2007, Blain et al. 2007, Iwata et al. 2008, Sage et al. 2007 und 2009, van der Graaff et al. 2011) nachgewiesen werden. In einigen DTI-Studien konnten bei der ALS auch Integritätsstörungen der weißen Hirnsubstanz außerhalb des Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) aufgezeigt werden: Signifikant reduzierte FA-Werte bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der DTI-Bildgebung fanden sich im Corpus callosum (Sage et al. 2009, Senda et al. 2009, Stanton et al. 2009, Ciccarelli et al. 2009, Agosta et al. 2007, Sach et al. 2004, Verstraete et al. 2010, van der Graaff et al. 2011), im posterioren Cingulum (Senda et al. 2009), im Fasciculus uncinatus (Sato et al. 2010), im Thalamus (Thivard et al. 2007, Sach et al. 2004, van der Graaff et al. 2011), in der dem Frontal- und Parietallappen angrenzenden weißen Hirnsubstanz (Senda et al. 2009, Thivard et al. 2007, Ciccarelli et al. 2009), den Kleinhirnbahnen (Sage et al. 2009, Stanton et al. 2009, van der Graaff 2011) sowie im Temporallappen (Senda et al. 2009).

Nur vier DTI-Studien schlossen Patienten mit einem LMN-Syndrom ein (Graham et al. 2004, Sach et al. 2004, Cosottini et al. 2005, de Graaff et al. 2011). Sach et al. 2004 konnten bei den von ihnen untersuchten sechs LMN-Patienten, die zum Zeitpunkt der DTI-Bildgebung keine Schädigungszeichen des UMN hatten, diese aber im Verlauf der Erkrankung entwickelten, signifikante FA-Reduktionen des Tractus corticospinalis, des Balkens und des Thalamus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisen, ebenso gelang Graaff et al. 2011 bei einer Untergruppe von zwölf PMA-Patienten der Nachweis reduzierter FA in

extramotorischen Nervenfasersystemen. Graham et al. 2004 und Cosottini et al. 2005 hingegen fanden keine signifikanten FA-Reduktionen des CST der LMN-Patienten. Flail arm- und Flail leg-Syndrome wurden bisher nicht hinsichtlich pathologischer Veränderungen in extramotorischen Fasersystemen mit der DTI-Bildgebung untersucht.

### 1.2.2. Anatomie und Funktion der von FA-Reduktion betroffenen Nervenfasern

#### 1.2.2.1. Tractus corticospinalis

Der Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) ist die größte motorische Bahn des Menschen. Die Perikaryen, von denen der Tractus corticospinalis seinen Ursprung nimmt, befinden sich im primär-motorischen Cortex (Gyrus praecentralis). Die Pyramidenbahn verläuft durch die Capsula interna, den Hirnstamm und dann, nachdem die Mehrzahl der Fasern (70-90%) in der Decussation pyramidorum kreuzt, bis zu den unteren Motorneuronen im Hirnstamm oder im Vorderhorn des jeweiligen Rückenmarksegmentes. Die Schädigung des Tractus corticospinalis ist das Korrelat der motorischen Beeinträchtigungen der Patienten: Der Paresen, aber auch der gesteigerten Muskeleigenreflexe und Pyramidenbahnzeichen.

#### 1.2.2.2. Kleinhirnbahnen

Die Kleinhirnstiele enthalten afferente Fasern, die die überwiegende Mehrheit der Fasern ausmachen, aus dem Rückenmark, Hirnstammzentren wie den Ncll. vestibulares, Ncll. olivares und der Formatio reticularis sowie aus den Brückenkernen (Ncll. pontis). Efferenzen, ausgehend von den Kleinhirnkernen, sendet das Kleinhirn zum einen über den Thalamus zum Kortex, zum anderen zum Nucl. ruber, den Ncll. vestibulares und der Formatio reticularis. Das Kleinhirn hat seine Funktion in der Koordination, Feinabstimmung und auch dem Erlernen von Bewegungsabläufen. Seit Ende der 1980er Jahre gibt es außerdem vermehrte Hinweise darauf, dass das Kleinhirn auch an kognitiven Prozessen beteiligt ist (Leiner et al. 1986, 1991), was auch durch Middleton et al. 1994 bestätigt werden konnte, der Kleinhirnefferenzen in die präfrontale Großhirnrinde nachwies. Das Kleinhirn hat neben den noch näher zu erforschenden kognitiven Funktionen aber vor allem eine Bedeutung für die Koordination der Motorik.

#### 1.2.2.3. Posteriores Cingulum

Das posteriore Cingulum ist ein Fasertrakt, der den Gyrus cinguli mit der Area entorhinalis des Gyrus parahippocampalis verbindet. Der Gyrus cinguli und der Gyrus parahippocampalis sind Teile des limbischen Systems. Die Funktion des Gyrus cinguli liegt in der Beeinflussung vegetativer Parameter, außerdem nimmt er Einfluss auf den psycho- und lokomotorischen Antrieb und ist an Gedächtnis- und Lernprozessen beteiligt (Maddock et al. 2003).

#### 1.2.2.4. Fasciculus uncinatus

Der Fasciculus uncinatus verbindet Teile des limbischen Systems im Temporallappen mit Teilen des Frontallappens des Cortex. Er hat Bedeutung für die Kognition und das Verhalten und damit für höhere kognitive Funktionen (Sato et al. 2010).

#### 1.2.2.5. Assoziationsfasern: Fasciculi longitudinalis superior, -longitudinalis inferior, -fronto-occipitalis inferior

Der Fasciculus longitudinalis superior besteht aus vier Anteilen, den Fasciculi long. sup. I-III und dem Fasciculus arcuatus (Makris et al. 2005), die frontale und temporale mit parietalen Assoziationscortices verbinden. Der Fasciculus longitudinalis superior ist an höheren kognitiven Funktionen wie der Sprache beteiligt.

Der Fasciculus longitudinalis inferior verbindet den Lobus frontalis mit dem Lobus occipitalis, über diese Verbindung werden visuelle Informationen geleitet, die beispielsweise für die visuelle Objekterkennung notwendig sind (Catani et al. 2003, Fernández-Miranda et al. 2008).

Der Fasciculus fronto-occipitalis inferior verbindet den Frontal- mit dem Occipitallappen, Fasern verlaufen aber auch, ausgehend vom Frontallappen, zu den Parietal- und Temporallappen (Martino et al. 2010). Der Fasciculus fronto-occipitalis inferior ist für die Sprache und Prozesse der Semantik von Bedeutung (Duffau et al. 2005, Martino et al. 2010, Fernández-Miranda et al. 2008).

#### 1.2.2.6. Kommissurenfasern: Balken, Forceps major und Forceps minor

Den Balken durchlaufen sowohl motorische und sensorische als auch an kognitiven Prozessen beteiligte Fasern. Er verbindet jeweils Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen der beiden Hemisphären und ermöglicht so deren Verbindung: In der topographischen Einteilung des Balkens nach Chao et al. 2009 verlaufen im vorderen Drittel die beide Frontallappen verbindenden Fasern, im mittleren Drittel solche, die prä- und supplementärmotorische Rinde



verbinden und im hinteren Drittel motorische, sensorische und die die Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen verbindenden Fasern.

Ähnlich beschreiben es Hofer und Frahm 2006, in deren Modell des Balkens in der vorderen Hälfte präfrontale (vorderes 1/6) und prä- bzw. supplementärmotorische Fasern verlaufen, in der hinteren Hälfte des Balkens schließen sich motorische, dann sensorische und in dem am weitesten posterior gelegenen Teil schließlich Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen verbindende Bahnen an.

Die Forceps major verbindet die Okzipitallappen, die Forceps minor die Frontallappen der rechten und linken Hemisphäre.

#### 1.2.2.7. Vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna

Der hintere Schenkel der Capsula interna beinhaltet neben dem Tractus corticospinalis temporopontine Fasern und außerdem den dorsalen und hinteren Thalamusstiel.

Im vorderen Schenkel der Capsula interna verlaufen neben der vorderen thalamischen Strahlung die frontopontinen Fasern. Die Brückenkerne enthalten Afferenzen aus den Großhirnlappen, ihre Efferenzen ziehen zum kontralateralen Kleinhirn. Sie sind mit ihren Efferenzen (Tractus frontopontinus und temporopontinus) damit auch an der Weiterleitung von motorischen Informationen des Cortex an das Cerebellum beteiligt.

#### 1.2.2.8. Vordere thalamische Strahlung (Radiatio thalami anterior)

Die Ncll. ventralis anterior und ventralis lateralis anterior des Thalamus mit der von ihnen ausgehenden Radiatio thalami anterior projizieren hauptsächlich in den prämotorischen, präfrontalen und motorischen Kortex und sind so an der Willkürmotorik beteiligt (Johansen-Berg et al. 2005).

#### 1.2.3. Pathogenese und DTI-Pathologie der Kognitions- und Verhaltensstörungen bei ALS

Bekanntermaßen finden sich sowohl bei einem Teil der ALS-Patienten wie auch bei FTD-Patienten Einschlüsse in Neuronen, die auf eine posttranslationale Veränderung des Proteins TDP-43 zurückzuführen sind (Neumann et al. 2006, Arai et al. 2006). Weiterhin bekannt ist die 2011 von deJesus-Hernandez et al. und Renton et al. entdeckte gemeinsame Pathogenese durch die Repeat-Expansion des Gens C9ORF72 bei einigen Patienten. Diese Erkenntnisse schließen einen rein motorischen Charakter der ALS aus.

Außerdem fanden sich DTI-Korrelate einer Schädigung der weißen Substanz im Frontal- und Temporallappen (Sage et al. 2009, Senda et al. 2009), also in extramotorischen Arealen, die in kognitive Prozesse und solche des Verhaltens eingebunden sind.

Wie Ringholz et al. 2005 und Lomen-Hoerth et al. 2003 beschrieben, zeigen bis zu der Hälfte aller ALS-Patienten kognitive Defizite, bis zu 15 % leiden an einer frontotemporalen Demenz (Ringholz et al. 2005, Phukan et al. 2012) und bis zu 40 % an Verhaltensstörungen (Witgert et al. 2010).

#### 1.2.4. TBSS und ihr Nutzen für die Multisystemerkrankung ALS

Die Tract-Based-Spatial-Statistic (TBSS) ermöglicht die Darstellung einer Vielzahl von Fasertrakten des Gehirns, sodass man nicht, wie bei einer Region-of-interest Methode, nur ausgewählte Fasertrakte auf ihre Integrität überprüfen kann und sich im Vorhinein festlegen muss, welche Fasertrakte analysiert werden sollen. Die TBSS-Analyse ist damit ein Ansatz, der dem Multisystemcharakter der ALS gerecht wird.

#### 1.3. DT-MRI als Instrument zur frühen Aufdeckung mikrovaskulärer white-matter Läsionen und der Störung struktureller Konnektivität

Die diffusionsgewichtete DT-MRI kann zur Aufdeckung einer subklinischen Beteiligung des UMN dienen. Dies ist vor allem bei den LMN-Syndromen von Bedeutung.

Alternative Methoden zur Untersuchung der axonalen Faserintegrität sind die Transkranielle Magnetstimulation und die Magnetresonanztomographie. Bei der DT-MRI gibt die gemessene Fraktionelle Anisotropie die Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) der Diffusion von Wassermolekülen (Protonen) entlang der Nervenfasern an: Sind Axone geschädigt, wird die Diffusion des Wassers ungeordneter und die Wassermoleküle diffundieren nicht mehr hauptsächlich zur Richtung des Faserverlaufs, sondern auch senkrecht dazu.

Die Anisotropie nimmt demzufolge ab. Diese FA-Reduktion lässt sich messen und es kann, eventuell bevor klinische Zeichen wie pathologische Pyramidenbahnzeichen, gesteigerte Muskeleigenreflexe und eine spastische Lähmung auftreten, eine gestörte axonale Faserintegrität durch das DTI messbar sein. Das ist vor allem insofern relevant, als die LMN-Varianten der ALS nicht klassifiziert werden können und somit fälschlicherweise den ALS-Spektrum-Erkrankungen nicht mehr zugeordnet werden können.

Demzufolge ist es umso wichtiger, diese zunächst klinisch als reine LMN-Syndrome auftretenden Erkrankungen durch Zusatzdiagnostik wie die DT-MRI frühzeitig als Varianten der ALS ansprechen und einer Therapie zuführen zu können.

#### **1.4. Die revidierte ALS functional rating scale (ALSFRS-R) und FA-Reduktion**

Die ALS functional rating scale wurde 1996 veröffentlicht:

Sie dient der Beurteilung des Status bzw. der Veränderung der Fähigkeit zur Verrichtung von Aktivitäten des täglichen Lebens, der Muskelstärke und der Atmung und ist somit ein Parameter der motorischen Krankheitsschwere, determiniert im wesentlichen durch die Funktion der LMN. 1999 wurde von Cedarbaum (Cedarbaum et al. 1999) die revidierte Form veröffentlicht, die zusätzliche Fragen zur Atempumpfunktion beinhaltet.

Untersuchungen zur Korrelation der ALSFRS-R mit den FA-Werten sind schon in einigen Studien durchgeführt worden, allerdings mit konträren Ergebnissen: Eine Korrelation zwischen FA und ALSFRS-R konnten Sage et al. 2007 bzw. 2009, Wang et al. 2006, Thivard et al. 2007, und Stanton et al. 2009 nachweisen, wohingegen Iwata et al. 2008 keine Korrelation nachweisen konnten. Agosta et al. 2010 fanden zwar keine Korrelation zwischen FA und ALSFRS-R, wohl aber eine zwischen FA und der Krankheitsprogression, die sich aus der ALSFRS-R errechnen lässt. Cosottini et al. 2005 fanden eine Korrelation von ALSFRS-R und FA nur bei klassischer ALS, nicht aber bei der PMA.

#### **1.5. Hypothesen und Untersuchungsziele**

Die Studie basiert auf dem Zusammenhang von Faserintegrität und Fraktioneller Anisotropie. Nimmt die Faserintegrität ab, nimmt auch die FA ab (Beaulieu 2002).

Die Hypothese, dass die ALS eine Multisystemdegeneration ist und auch extramotorische Zentren von Degeneration betroffen sind, soll mithilfe der TBSS-Analyse zur Auswertung von DTI-Daten geprüft werden. Hierbei handelt es sich um eine unselektierte Erfassung des gesamten Bahnensystems der weißen Substanz im Hinblick auf mikrostrukturelle Veränderungen. Die FA-Werte korrelieren mit der Integrität der Nervenfasern und dienen somit als Surrogatmarker der Schädigung der weißen Substanz.

Unsere Hypothese geht davon aus, dass nicht nur klassische ALS-Patienten, sondern auch solche mit einem LMN-Syndrom eine gestörte Faserintegrität extramotorischer intrazerebraler Fasern aufweisen und somit eine FA-Reduktion auch bei den Patienten mit einem LMN-Syndrom nachweisbar sein sollte. Die Bestätigung dieser Hypothese wäre ein weiteres Argument, die LMN-Syndrome den ALS-Spektrumerkrankungen zuzuordnen.

### Untersuchungsziele:

- 1) Nachweis des Multisystemerkrankungs-Charakters der ALS mit mikrostrukturellen Veränderungen auch extramotorischer intrakranieller Nervenfasern; dazu Vergleich der FA-Werte von 22 ALS Patienten gegen 21 gesunde Probanden
- 2) Nachweis einer subklinischen UMN-Beteiligung auch bei den LMN-Syndromen (2.2) und ggf. von Unterschieden im Ausmaß der gestörten Faserintegrität zwischen klassischer ALS- und den LMN-Syndromen (2.3); dazu der Vergleich der FA-Werte im Gruppenvergleich
  - 2.1) zwischen klassischen ALS-Patienten und Probanden (jeweils 7)
  - 2.2) zwischen LMN-Patienten und Probanden (jeweils 7)
  - 2.3) zwischen LMN-Patienten und klassischen ALS-Patienten (jeweils 7)
- 3) Nachweis einer gestörten Faserintegrität auf Individualniveau einzelner Patienten mit LMN-Syndrom mithilfe von z-score Analysen
- 4) Nachweis, dass die Schweregrade der motorischen Beeinträchtigung und der gestörten Faserintegrität korrelieren; dazu Korrelation von ALSFRS-R-Scores mit FA-Werten
- 5) Nachweis, dass kognitive Beeinträchtigung mit einem höhergradigen extramotorischen Befall einhergeht; dazu Korrelation neuropsychologischer Testergebnisse mit FA-Werten
- 6) Nachweis, dass bei kognitiv nicht beeinträchtigten ALS-Patienten dennoch extramotorische Fasertrakte eine Störung der Faserintegrität aufweisen; dazu Vergleich der FA-Werte der 18 kognitiv unbeeinträchtigten ALS-Patienten mit 18 gesunden Probanden

- 7) Bestätigung der durch TBSS berechneten Vergleiche/Korrelationen durch manuelles Messen der FA von Tractus corticospinalis, posteriorem Cingulum und Corpus callosum mithilfe des DTI-Studio-Programms (incl. Intrarater-/Interrater-Messung)

## **2. Methoden**

### **2.1. Patienten und Kontrollpersonen**

Wir untersuchten 22 an ALS erkrankte Patienten und 21 alters-gematchte Kontrollpersonen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten und Probanden:

	Mittelwert des Alters in Jahren (Standardabweichung)	Altersspanne	f/m	ALSFRS- R Median (Min-Max)	Median der Krankheitsdauer in Monaten (Min-Max)
Patienten (n=22)	60,36 (10,87)	42-76	8/14	33,5 (4-44)	25 (7-140)
Probanden (n=21)	59,80 (10,07)	43-73	11/10	-	-
<u>Subgruppen:</u>					
Patienten kl. ALS (n=7)	61,57 (11,09)	45-74	2/5	30,0 (20-41)	15 (7-48)
Patienten LMN (n=7)	62,42 (10,78)	46-76	2/5	34,0 (4-44)	40 (14-140)
ges. Probanden (n=7)	61,86 (9,84)	47-73	2/5	-	-
alle Pat. kl. ALS (n=15)	59,40 (11,14)	42-74	6/9	32 (12-42)	17 (7-54)

Bei Patienten und Probanden wurden eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung erhoben, um bei den Probanden akute oder zurückliegende neurologische Erkrankungen ausschließen zu können. Zudem wurde bei allen über 50-jährigen Probanden die neuropsychologische CERAD-Test-Batterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), und bei den unter 50-Jährigen eine dazu äquivalente Testbatterie aus Bestandteilen des CERAD-Testes und weiteren Aufgaben durchgeführt, um ein kognitives Defizit ausschließen zu können. Bei 12 der 22 ALS-Patienten konnten wir aufgrund ausreichender motorischer Fähigkeiten und Artikulationsmöglichkeiten die CERAD-Testbatterie vollständig durchführen. Vier der Patienten mit klassischer ALS wiesen offensichtliche kognitive Beeinträchtigungen auf. Einer dieser Patienten litt an einer FTD.

Die Patienten wurden nach einer gründlichen Anamnese und einer ausführlichen körperlichen Untersuchung anhand der revidierten El Escorial-Diagnosekriterien (Brooks et al. 2000) eingeteilt. Die Diagnoseforschungskriterien der ALS nach El Escorial beruhen auf der Zuordnung von klinischen Schädigungszeichen des oberen und unteren Motoneurons zu den vier Regionen: Bulbär, zervikal, thorakal, lumbo-sakral.

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten

	Geschlecht	Alter bei DTI (Jahre)	Krankheitsdauer (Monate)	Phänotyp	Rev. El Escorial	bulb./periph.	spor./famil.	ALS-FRS-R
#1	M	69	24	kl	def	p	S	17
#2	M	57	34	kl	def	p	S	12
#3	M	74	14	kl	pos	p	S	20
#4	M	68	15	kl	pro	p	S	32
#5	F	47	54	kl	def	p	S	17
#6	M	45	48	kl	def	p	F	41
#7	M	67	24	kl	def	p	S	33
#8	M	74	26	kl	def	b	S	30
#9	M	42	30	kl	def	p	S	41
#10	F	52	7	kl	def	p	S	34
#11	F	48	10	kl	pos	p	S	42
#12	F	56	11	kl	def	b	S	42
#13	M	61	14	kl	def	p	S	27
#14	F	57	17	kl	pro	p	S	27
#15	F	74	14	kl	def	b	S	41
#16	M	66	14	PMA	n.a.	p	S	4
#17	M	76	140	PMA	n.a.	p	S	20
#18	M	46	41	PMA	n.a.	p	S	44
#19	M	75	36	Fl. a.	pro	p	S	34
#20	F	60	26	Fl. l.	n.a.	p	S	38
#21	F	55	40	Fl. l.	n.a.	p	S	36
#22	M	59	72	Fl. l.	pos	p	S	34

Kl – klassische ALS, Fl. a. – Flail arm-Syndrom, Fl. l. – Flail leg-Syndrom, def. – definitive ALS, pro – probable ALS, pos – possible ALS, n.a. – nicht anwendbar, bulb./periph. – bulbärer/peripherer Beginn der Symptomatik, sporad./famil. – sporadische/familiäre ALS

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten und Probanden haben wir ausführlich über die Methoden und das Ziel der Studie informiert. Sie nahmen mit vollem Einverständnis an der Studie teil.



## **2.2. Untersuchungsmethoden**

### **2.2.1. Diffusion Tensor Imaging - Methodische Grundlagen**

Mit Hilfe der Diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DW-MRI, englisch diffusion weighted magnetic resonance imaging) lassen sich die Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen darstellen (Le Bihan und Breton, 1985).

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, Diffusion Tensor Imaging oder DT-MRI Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging) stellt zusätzlich zur Stärke der Diffusionsbewegungen, wie sie die DW-MRI misst, die Richtungsabhängigkeit der Diffusion durch einen Tensor dar (Basser et al. 1994). Im Jahre 1965 gelang es Stejskal und Tanner, durch die Erzeugung von Gradientenfeldern die Diffusionsbewegungen von Wasserprotonen zu messen.

1984 führten Wesbey in vitro und 1985 Le Bihan in vivo erstmals Diffusionsmessungen mithilfe der Magnetresonanztomographie durch. Seit 1994 wird die Diffusionsbildgebung in den Neurowissenschaften zur Erforschung der Struktur der weißen Substanz, beispielsweise beim Schlaganfall, Multipler Sklerose, Demenz und der Schizophrenie, eingesetzt (Assaf und Pasternak 2008). Sie ermöglicht es, den Faserverlauf größerer Nervenbahnen zu rekonstruieren und darzustellen.

Die Diffusion von Wassermolekülen beruht auf der Brown'schen Molekularbewegung, also auf der freien Diffusion der Wassermoleküle (Le Bihan et al. 2001). Die durch die Diffusion neu entstandene Verteilung der Wassermoleküle innerhalb eines Voxels wird durch die DTI gemessen; die beobachtete Verteilung kann Hinweise auf Geometrie und Struktur der untersuchten Gewebe geben (Le Bihan et al. 2001).

Ein Parameter für die Diffusion in Geweben, die unabhängig von der Orientierung des Gewebes (isotrop) stattfindet, ist der Apparent-Diffusion-Coefficient (ADC).

In einem anisotropen Medium wie der weißen Substanz, bei der die Diffusion abhängig vom Richtungsverlauf des Gewebes ist, kann ein einzelner ADC jedoch nicht die Diffusion der Wassermoleküle darstellen; man benötigt einen Tensor  $\underline{D}$ , der alle Bewegungsrichtungen der Diffusion und deren Korrelationen zu beschreiben vermag (Le Bihan et al. 2001):

Um die Richtung der Diffusion bestimmen zu können, müssen mindestens sechs Diffusionsrichtungen gemessen werden, um daraus den Diffusionstensor (3x3 Matrix) errechnen zu können. Den Tensor kann man im Ellipsoid-Modell anschaulich darstellen.

Die Wassermoleküle diffundieren überwiegend entlang des Verlaufs der Nervenfasern und weniger senkrecht dazu (Chenevert et al., 1990), die Diffusion ist also richtungsabhängig

(anisotrop): Die Zellmembranen der Nervenfasern der weißen Substanz führen durch die Einschränkung der Diffusion senkrecht zur Membran dazu, dass die Wassermoleküle sich vermehrt entlang des Axonverlaufs bewegen, woraus geschlossen werden kann, dass die Richtung des größten Diffusions-Koeffizienten dem Faserverlauf entspricht (Beaulieu 2002). Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein Marker für die Integrität der Nervenbahnen: Bei gestörter Integrität der Nervenfasern bewegen sich die Wassermoleküle nicht mehr hauptsächlich entlang des Faserverlaufs, sondern vermehrt auch senkrecht dazu. Nimmt also die Faserintegrität ab, wird die Diffusion ungeordneter und die FA nimmt ab (Beaulieu 2002). Sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein FA-Wert von 0 eine ungerichtete (isotrope) und ein FA-Wert von 1 eine gerichtete (anisotrope) Diffusion anzeigt.

### **2.3. Untersuchungen**

#### **2.3.1. MRT/DTI**

Alle Patienten wurden mit einem 1,5 Teslar-MRT-Gerät (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht, Kontrastmittel wurde nicht verabreicht. Es wurden eine T1-gewichtete MP-RAGE(magnetization prepared rapid gradient echo)-Sequenz (field-of-view 250 mm, spatial resolution 0,98 x 0,98 x 1,0 mm<sup>3</sup>, TR 1900 ms, TE 2,55 ms, flip angle 12°), eine FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery)-Sequenz zur Identifizierung von Schädigungen der weißen Substanz (field-of-view 230 mm, voxel size 0,9 x 0,9 x 5,0 mm<sup>3</sup>, TR 9000 ms, TE 117 ms, TI 2500 ms; flip angle 180°), die DTI-Sequenz (field-of-view 256 mm, voxel size 1,95 x 1,95 x 2,4 mm<sup>3</sup>, TR 3000 ms, TE 100 ms; 20 % gap, 3 repeated acquisitions, b-value = 1000, 30 directions) mit 40 transversalen Schichten, des weiteren eine fMRI (functional MRI) (TR 3000 ms, TE 30 ms) und zwei T2-gewichtete Sequenzen durchgeführt. Die Gesamtuntersuchungszeit betrug 40 Minuten.

#### **2.3.2. Psychometrische Testung**

Alle Probanden und all diejenigen Patienten, die die für die Tests notwendigen motorischen Fähigkeiten hatten, untersuchten wir neuropsychologisch:

Die über 50-jährigen testeten wir mit der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)-Test-Batterie, um kognitive Beeinträchtigungen zu erfassen.

Die CERAD-Test-Batterie beinhaltet neben dem Mini-Mental-Status (Folstein et al. 1975) weitere Tests zur Erfassung folgender kognitiver Domänen: Verbale (Wortliste lernen und abrufen) und nonverbale Merkfähigkeit (Figuren abzeichnen und abrufen), psychomotorische Leistungsgeschwindigkeit und kognitive Flexibilität (Trail Making Test), Objekterkennung und –benennung und semantische und phonematische Wortflüssigkeit als Indikator für problemlösendes Denken.

Patienten und Probanden im Alter unter 50 Jahren wurden mit dafür geeigneten Tests untersucht: Ergänzend zu den für unter 50-Jährige genormten Untertests der CERAD-Test-Batterie führten wir bei der Gruppe der unter 50-Jährigen zur Testung der semantischen Flüssigkeit den Regensburger Wortflüssigkeitstest durch. Um die visuelle Merkfähigkeit und die visuell-konstruktiven Fähigkeiten zu testen, nutzten wir den Rey-Osterrieth Complex Figure Test und zur Überprüfung der verbalen Lernfähigkeit den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Mit allen getesteten Patienten und Probanden führten wir zusätzlich die Frontal Assessment Battery durch.

Des Weiteren errechneten wir den CERAD-Summenscore, wie von Chandler et al. 2005 beschrieben, der, Alter und Bildung in der Berechnung berücksichtigend, Punktwerte von über 100 erreichen kann und damit eine differenziertere Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten einer Testperson ermöglichen kann.

## **2.4. Datenauswertung**

### **2.4.1. DTI-Datenauswertung**

Die DTI-Datensätze wurden zum einen mit dem tract-based spatial statistics (TBSS) v1.2 implemented in FSL 4.1 (FMRIB Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/tbss>) und zum anderen manuell durch einen region-of-interest (ROI) basierten Ansatz ausgewertet.

#### **2.4.1.1. Tract-Based-Spatial-Statistics (TBSS)**

Bevor wir die TBSS-Analyse (Smith et al. 2006, Smith et al. 2004, Smith 2002) durchführten, separierten wir zunächst die DTI-Datensätze von den übrigen MRT-Daten mithilfe des Programms DicomWorks. Wir stellten aus den DTI-Bildern mithilfe von MRICrocs für jeden Patienten und Probanden einen vierdimensionalen DTI-Datensatz her.

Das Programm FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox, Programm in FSL (FMRIB's Software Library)) errechnete aus den DTI-Rohdaten einen Tensor, außerdem wurden die durch die

Schaltung der Gradientenimpulse und durch Bewegungen des Kopfes während der Messung entstandenen Wirbelströme in den diffusionsgewichteten Bildern korrigiert (Eddy Current Correction). Das anschließend durchgeführte BET (Brain Extraction Tool) rechnet aus allen Bildern das nicht zum Gehirn gehörende Gewebe heraus.

Aus den so für jedes Voxel errechneten Diffusionstensoren (errechnet aus eddy-Datei, b-mask (BET-Bild) und den b-Werten (bvals und bvecs, Gradient directors)) wurden die FA-Karten für jeden Patienten und Probanden produziert.

Mithilfe des FNIRT (FMRIB's Non-linear Image Registration Tool) wurden die FA-Karten nun in die gemeinsame standardisierte Form MNI 152 transformiert, die  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  beträgt. Die so entstandenen FA-Bilder der Patienten wurden zu einem einzigen Mittelwert-FA-Bild aller Patienten und Probanden zusammengeführt. Aus diesem wiederum wurde anhand der FA-Mittelwerte das FA-Skelett errechnet, das die Fasern enthält, die allen

Patienten/Probanden gemeinsam sind: Alle FA-Karten wurden also nicht-linear registriert und das für alle am besten passende Faser-Skelett der mittleren FA-Werte gebildet. Der von uns gewählte Schwellenwert für das anschließend erstellte mittlere (mean) FA-Skelett betrug 0,2, und die FA-Werte jedes Patienten/Probanden wurden auf dieses Skelett projiziert. Regionen, in denen eine gute Übereinstimmung zwischen den Fasertrakten der Patienten beziehungsweise Probanden nicht erreicht werden konnte, wurden ebenso nicht berücksichtigt wie die Voxel, die bei der Mehrzahl der Patienten und Probanden graue Substanz oder Liquor darstellten.

Diese für jeden Patienten/Probanden angepassten Daten wurden dann in die „voxelwise statistic“ eingelesen: Mithilfe von TBSS wurden für verschiedene Gruppen und der Diagnose als unabhängigen Faktor die FA-Werte in einem voxelbasierten linearen Modell errechnet. Dabei wurden sowohl ein möglicher Anstieg als auch ein Abfall der FA-Werte als durch die Diagnose hervorgerufener Effekt in den Berechnungen berücksichtigt. Folgende Vergleiche bzw. Korrelationen wurden berechnet:

- FA-Werte von 22 ALS-Patienten gegen die FA-Werte von 21 altersgematchten gesunden Probanden
- Gruppenvergleich: FA-Werte von:
  - 7 LMN-Patienten gegen 7 alters- und geschlechts-gematchte gesunde Probanden
  - 7 klassische ALS-Patienten gegen 7 alters- und geschlechts-gematchte gesunde Probanden

■ 7 klassische ALS-Patienten gegen 7 alters- und geschlechts-gematchte LMN-Patienten

- Korrelation der ALSFRS-R mit FA-Werten der 22 ALS-Patienten
- Korrelation des MMSE bzw. der CERAD-Summenscore mit FA-Werten der 22 ALS-Patienten
- FA-Werte von 18 kognitiv nicht beeinträchtigten ALS-Patienten gegen 18 altersgematchte Probanden
- z-score Analyse: FA-Werte einzelner LMN-Patienten gegen eine jeweils altersgematchte Kontrollgruppe

Wir testeten mit dem FSL 4.1 submodule Randomise (FMRIB Analysis Group, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/tbss>) mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , für 500 Permutationen. In den Untergruppenvergleichen (7 vs. 7 Personen) wurde aufgrund des verhältnismäßig kleinen Stichprobenumfangs ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt, sonst war das Signifikanzniveau bei  $p < 0,05$  korrigiert.

Zwei Regressionsanalysen wurden ausschließlich mit Datensätzen von Patienten durchgeführt: Zum einen die Suche nach einer Korrelation der ALSFRS-R mit FA-Werten, zum anderen die Frage nach einer Korrelation der kognitiven Testwerte (MMSE bzw. CERAD-Summenscore bei 12 Patienten) mit den FA-Werten.

Um bei den Patienten mit LMN-Syndromen eventuell vorliegende Störungen der Integrität der Nervenfasern in der weißen Substanz sichtbar zu machen, wurde für jeden dieser Patienten eine z-score Analyse gerechnet. Zu diesem Zweck stellten wir für die einzelnen LMN-Patienten jeweils altersgematchte Kontrollgruppen (siehe Tabelle 3) zusammen, wozu wir teilweise auf DTI-Datensätze von Patienten zurückgriffen, die wir für die übrigen Analysen nicht verwendet hatten. Diese Patienten waren ebenfalls anamnestisch, körperlich und neuropsychologisch untersucht, getestet und gesund. Die Kontrollgruppe wurde so gewählt, dass deren Durchschnittsalter um maximal 5 Jahre von dem des jeweiligen LMN-Patienten abwich, um den Einfluss des Alters auf die FA-Werte bei der Berechnung so gering wie möglich zu halten.

Tabelle 3: Merkmale der Kontrollgruppen für die z-score Analysen.

	Alter (Jahre)	Durchschnittsalter Kontrollgruppe (Jahre)	n Kontrollgruppe
#16	66	67,95	20
#17	76	72,5	12
#18	46	48,625	8
#19	75	72,5	12
#20	60	59,8	21
#21	55	59,8	21
#22	59	59,8	21

Die TBSS FA-Karte jedes einzelnen wurde dabei mit für den jeweiligen Patienten altersgematchten, gesunden Probanden verglichen, indem für jedes Voxel der z-score berechnet wurde

$$z_j = \frac{x_{j,p} - \bar{x}_j}{s_j},$$

wobei  $z_j$  der z-score des Voxels  $j$ ,  $x_{j,p}$  der FA-Wert des Voxels  $j$  für den jeweiligen LMN-Patienten,  $\bar{x}$  der FA-Mittelwert der Kontrollgruppe des Voxels  $j$  und  $s_j$  die Standardabweichung des FA-Wertes der Kontrollgruppe des Voxels  $j$  ist.

Die aus der Berechnung resultierende z-score Karte hatte einen Grenzwert von  $z < 1,95$  und ein Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

#### 2.4.1.2. ROI-Analyse der DTI-Daten

Zur Überprüfung der Reliabilität der TBSS-Ergebnisse wurden die FA-Werte zusätzlich manuell mithilfe des DTI-Studios Version 2.04.1 (Jiang et al. 2006) gemessen. Der Untersucher war verblindet. Wir werteten exemplarisch drei Bahnsysteme aus: Den Tractus corticospinalis, den Balken und das posteriore Cingulum. Dazu wurden im DTI-Studio-Programm aus den DTI-Datensätzen eine farbkodierte und eine FA-kodierte Karte für jeden Patienten bzw. Probanden erstellt.

Die im farbkodierten Bild verlaufenden Fasern haben je nach Verlaufsrichtung unterschiedliche Farben: Von anterior nach posterior verlaufende Bahnen sind grün, von kranial nach kaudal verlaufende blau und von links nach rechts beziehungsweise rechts nach links verlaufende Fasern sind rot dargestellt. Diese Farbkodierung ermöglicht das

Auffinden des Tractus corticospinalis und des posterioren Cingulums in den farbkodierten Karten und deren Markierung als Regions of interest (ROI). Diese Regionen wurden anschließend an identischer Stelle in die FA-Karte kopiert, in der die FA-Werte bestimmt wurden. Für den Tractus corticospinalis wählten wir, wie von Schimrigk et al. 2007 durchgeführt, den hinteren Schenkel der Capsula interna auf Höhe der maximalen medialen Ausbreitung des rechten und linken Thalamus. Es wurden auf beiden Seiten sechs jeweils 4 mm<sup>2</sup> große Kreise gesetzt, der erste im Genu der Capsula interna (sichtbar als blaue Fasern) und die darauf folgenden jeweils so dicht wie möglich an den jeweils vorhergehenden, so dass eine Kette aus 6 Kreisen entstand, die den gesamten hinteren Schenkel der Capsula interna abdeckten. Außerdem wurde der aus den 6 Regionen gemittelte FA-Wert bestimmt. Die ROIs für das posteriore Cingulum wurden beidseits mit einem ebenfalls 4 mm<sup>2</sup> großen Kreis eingezeichnet, sie befanden sich (ebenfalls als blaue Fasern sichtbar) auf Höhe des Spleniums des Corpus callosum auf den parallel zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur ausgerichteten Bildern.

Die ROIs des Corpus callosum wurden direkt im FA-Bild eingezeichnet, dazu verwendeten wir die midsagittale Ebene: Die äußere Kontur des Corpus callosum wurde markiert, dann wurde der Balken der Länge nach in vier gleich große Subregionen (Genu, anteriores Corpus, posteriores Corpus, Splenium) unterteilt, und die FA-Werte dieser vier Regionen wurden nacheinander bestimmt. Zusätzlich wurde der aus den vier Regionen gemittelte FA-Wert errechnet. Die Summe der Pixel für die jeweilige Region des Balkens wurde automatisch bestimmt und mit der Pixelgröße multipliziert, sodass man Werte für die absolute Fläche erhielt.

Um die Reliabilität der Messungen zu prüfen, wurden 10 zufällig ausgewählte Datensätze zweimal durch den gleichen Untersucher (Intra-rater-Reliabilität) mit einem Abstand von einer Woche zwischen beiden Messungen untersucht, außerdem wurden 10 ebenfalls zufällig ausgewählte Datensätze von einem zweiten Rater unabhängig vom ersten Rater untersucht (Inter-rater-Reliabilität).

#### 2.4.1.3. Statistik der ROI-Analyse-Ergebnisse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Programm (Version 15.0; 2006, München, Germany).

Intra-rater- und Inter-rater-Reliabilität wurden anhand der FA-Werte von jeweils zehn doppelt vermessenen Patienten mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) ermittelt, der

bei zwei Ratern bzw. zweimaliger Untersuchung durch einen Rater praktisch Werte zwischen [0;1] annimmt, bei absoluter Übereinstimmung nimmt er den Wert 1 an.

Im unjustierten Modell wurde die Nullhypothese getestet, dass der ICC gleich 0 ist (keine Übereinstimmung der Messwerte). Sie wurde bei  $p < 0,05$  abgelehnt.

Angegeben wurden außerdem der Wert für die Korrelation der beiden Messungen sowie das 95%-Konfidenzintervall.

Zum Testen auf signifikante Mittelwertunterschiede der FA-Werte zwischen Diagnose-, Alters- und Geschlechtergruppen in den Regions-of-interest (ROIs) der Pyramidenbahn im hinteren Schenkel der Capsula interna (rechts und links je sechs Regionen und der Mittelwert aus diesen; PLIC total), des Corpus callosum (geteilt in vier Teile und der Mittelwert aus diesen) und des Posterioeren Cingulums (rechts und links) verwandten wir in Abhängigkeit der Verteilung der FA-Werte parametrische sowie nicht-parametrische Tests. Zunächst wurden deskriptive Statistiken durchgeführt und der Mittelwert bzw. Median, die Standardabweichung bzw. die Quartile  $Q_1$  und  $Q_3$ , Minimum und Maximum und die Gruppengröße  $n$  beschrieben. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft.

Wir testeten auf Unterschiede der FA-Werte zum einen zwischen ALS-Patienten und gesunden Probanden, zum anderen zwischen männlichen und weiblichen Testpersonen und außerdem zwischen Altersgruppen (vier Gruppen eingeteilt in die Dekaden 4-9, so entstanden 4 Gruppen: Von 40 bis 49 Jahren, 50 bis 59 Jahren, 60 bis 69 Jahren und 70 bis 79 Jahren). Bei gegebener Normalverteilung und Varianzhomogenität nutzten wir dazu den *t-Test* ( $p_t$ ), bei nicht gegebener Normalverteilung und mehr als zwei unabhängigen Stichproben den nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Test, der ergänzt wurde durch den ebenfalls nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test ( $p_u$ ) bei zwei unabhängigen Stichproben zur paarweisen Testung.

Das Signifikanzniveau wählten wir mit  $\alpha = 0,05$ , bei den paarweise durchgeführten U-Tests mit einem Bonferroni-adjustierten  $\alpha_{adj} = 0,05/\text{Anzahl der Vergleiche}$ .



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Gruppenparameter**

Die Altersverteilung zwischen den Diagnosegruppen (22 Patienten vs. 21 Probanden, siehe Tabelle 2 im Methodikteil) war gleich ( $p = 0,761$ ), ebenso verhielt es sich in den Untergruppen des Dreiecksvergleiches für die aus jeweils 7 klassischen ALS- bzw. LMN-Patienten und den Probanden bestehenden Gruppen (klassische ALS-Patienten gegen LMN-Patienten ( $p = 0,805$ ), LMN-Patienten gegen Probanden ( $p = 1,000$ ) und klassische ALS-Patienten gegen Probanden ( $p = 0,902$ )). In diesem Untergruppenvergleich waren Frauen und Männer gleich verteilt, es waren jeweils 5 Männer und 2 Frauen in allen Untergruppen. In der Gesamtgruppe waren es bei den ALS-Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe mehr erkrankte Männer als Frauen (siehe Tabelle 2 im Methodikteil), allerdings blieb dieser Unterschied unterhalb des Signifikanzniveaus ( $p = 0,296$ ).

#### **3.2. TBSS-Resultate**

Die FA-Werte, auf die wir mithilfe des TBSS-Programmes testeten, projizieren sich auf die in der standardisierten MNI 152 Form grün dargestellten Fasern des Skeletts als gelb-orange-rot gefärbte Fasern. Diese in Gelb- bis Rottönen dargestellten Fasertrakte haben eine signifikant reduzierte FA ( $p < 0,05$ ) und stehen somit für geschädigte Fasern. Für die Vergleiche zwischen allen Patienten und Probanden bzw. der ALSFRS-R wurde das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  korrigiert für multiple Vergleiche gewählt, bei den Untergruppenvergleichen verwendeten wir ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

##### **3.2.1. Vergleich der FA-Werte von 22 Patienten gegen FA-Werte von 21 Probanden**

In der Berechnung aller 22 erkrankten Patienten gegen die 21 gesunden Kontrollen fanden sich signifikant unterschiedliche ( $p < 0,05$ , korrigiert) FA-Werte in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, oberer, mittlerer und unterer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 2 im Anhang).

### 3.2.2. Korrelation ALSFRS-R-Scores mit FA-Werte der 22 Patienten

Die Korrelation der FA-Werte mit den ALSFRS-R-scores der 22 Patienten ergab signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ , korrigiert) in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, Tractus corticospinalis, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Splenium und Corpus des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 3 im Anhang).

### 3.2.3. Dreiecksvergleich klassische ALS – LMN-Syndrom – Kontrollgruppe

Bei der Berechnung der FA-Werte der 7 Patienten mit klassischer ALS gegen 7 gesunde Probanden fanden sich signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ , unkorrigiert) in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, unterer und mittlerer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 4 im Anhang).

Die Berechnung der FA-Werte der 7 Patienten mit LMN-Syndrom gegen 7 gesunde Probanden ergab signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$  unkorrigiert) in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Genu des Balkens, Forceps major und minor, mittlerer und unterer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 5 im Anhang). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der FA-Werte zwischen den 7 klassischen ALS-Patienten und den 7 Patienten mit unterem Motorneuronsyndrom.

### 3.2.4. Vergleich der FA-Werte von 18 rein motorisch beeinträchtigten Patienten gegen 18 gesunde Probanden

Für die Berechnung der nur motorisch Auffälligen 18 Patienten gegen 18 gesunde Kontrollen fanden sich signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ , korrigiert) in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, mittlerer und unterer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 6 im Anhang).

Eine Korrelation der Werte des MMSE bzw. des CERAD-Summenscores mit den FA-Werten ließ sich nicht nachweisen.

### 3.2.5. Z-score-Analysen der FA-Werte der LMN-Patienten

Für die 7 Patienten mit LMN-Syndrom führten wir z-score Analysen mit jeweils altersgematchten Kontrollgruppen durch, wobei die aus der Berechnung resultierenden z-score Karten einen Grenzwert von  $z < 1,95$  und das Signifikanzniveau  $p < 0,05$  hatten.

Bei vier Patienten ergaben sich keine signifikant reduzierten FA-Werte im Vergleich zum jeweiligen Kontrollkollektiv, bei drei Patienten allerdings fanden wir signifikante FA-Reduktionen:

Bei der z-score-Analyse des flail-arm-Patienten (75 Jahre) gegen eine altersgematchte Kontrollgruppe (n=20, Durchschnittsalter = 72,5 Jahre) fanden sich signifikante Unterschiede der FA-Werte in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus und Genu des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, unterer und mittlerer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 8 im Anhang).

Bei der z-score Analyse eines PMA-Patienten (76 Jahre) gegen eine altersgematchte Kontrollgruppe (n=12, Durchschnittsalter = 72,5 Jahre) fanden sich signifikante Unterschiede der FA-Werte in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus und Genu des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, unterer, mittlerer und oberer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 9 im Anhang).

Bei der z-score Analyse eines PMA-Patienten (66 Jahre) gegen eine altersgematchte Kontrollgruppe (n=20, Durchschnittsalter = 67,95 Jahre) fanden sich signifikante Unterschiede der FA-Werte in folgenden Fasersystemen: Vordere thalamische Strahlung, vorderer und hinterer Schenkel der Capsula interna, Tractus corticospinalis, Corpus des Balkens, Cingulum, Forceps major und minor, mittlerer und oberer Kleinhirnstiel, Fasciculus fronto-occipitalis inferior, Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus (siehe Abbildung 7 im Anhang).

Die FA-Reduktionen waren, die Intensität des Färbungsgrads betrachtend, bei dem 66-jährigen PMA-Patienten geringer ausgeprägt als bei den anderen beiden z-score Analysen mit signifikanten Ergebnissen.

Tabelle 4: Betroffene Fasertrakte; signifikante FA-Reduktionen.

<b>Fasertrakt</b>	alle ALS-Pat. (22)  vs. alle Prob. (21)	klass. ALS-Pat. (7)  vs. Prob. (7)	LMN-Pat. (7)  vs. Prob. (7)	ALSFRS-R Korrelation mit FA-Werten (22)	Rein motor. betroffene Pat (18)  vs. Prob. (18)	z-score flail-arm-Pat.  vs. Prob. (12)	z-score PMA-Pat.  vs. Prob. (12)	z-score PMA-Pat.  vs. Prob. (20)
Vordere thalamische Strahlung	x	x	x	x	x	x	x	x
Vorderer Schenkel der Capsula interna	x	x	x	x	x	x	x	x
Hinterer Schenkel der Capsula interna	x	x	x	x	x	x	x	x
Corpus des Balkens	x	x		x	x	x	x	x
Cingulum	x	x		x	x	x	x	x
Tractus corticospinalis	x	x	x	x	x	x	x	x
Forceps major	x	x	x	x	x	x	x	x
Forceps minor	x	x	x	x	x	x	x	x
Genu des Balkens			x			x	x	
Unterer Kleinhirnstiel	x	x	x		x	x	x	
Fasciculus fronto-occipitalis inferior	x	x	x	x	x	x	x	x
Fasciculus longitudinalis inferior	x	x	x	x	x	x	x	x
Mittlerer Kleinhirnstiel	x	x	x		x	x	x	x
Splenium des Balkens				x				
Fasciculus longitudinalis superior	x	x	x	x	x	x	x	x
Fasciculus uncinatus	x	x	x	x	x	x	x	x
Oberer Kleinhirnstiel	x						x	x

x= signifikante FA-Reduktion bei Patienten.

### **3.3. Resultate der ROI-Analyse von Tractus corticospinalis, Corpus Callosum und Posterioem Cingulum**

#### **3.3.1. Qualitätskontrolle**

Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die Interrater-Messungen ( $n = 10$ ) lagen zwischen  $[0,681; 0,975]$  mit  $p$ -Werten zwischen  $[p < 0,001$  bis  $p = 0,009]$ . Die Hypothese (Testwert = 0), dass die FA-Messwerte nicht übereinstimmen, wurde somit für alle Messungen abgelehnt. Den kleinsten gemessenen ICC für die Interrater-Messung fanden wir in der Region PLIC 5L mit  $ICC = 0,681$  und einem 95%-Konfidenzintervall zwischen  $[0,178; 0,908]$ , der größte gemessene Wert fand sich mit  $ICC = 0,975$  und einem 95%-Konfidenzintervall zwischen  $[0,910; 0,994]$  in der Region CC pos4.

Die Reliabilität der FA-Werte bei Begutachtung durch mehrere Rater ist somit klar gegeben. Ähnlich gute Ergebnisse fanden sich bei den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die Intrarater-Messungen ( $n = 10$ ): Einzig für die Regionen PLIC 6R  $ICC = 0,537$  ( $p = 0,054$ ) und PLIC 5L  $ICC = 0,275$  ( $p = 0,199$ ) wurde die Hypothese der Nicht-Übereinstimmung der FA-Messwerte nicht abgelehnt. Für die restlichen Regionen lagen die ICC-Werte zwischen  $ICC = 0,635$  für die Region PLIC 4R mit einem 95%-Konfidenzintervall zwischen  $[0,06; 0,894]$  und  $ICC = 1,000$  in der Region rechtes posteriores Cingulum, die entsprechenden kleinsten bzw. größten  $p$ -Werte waren  $p_{PLIC\ 4R} = 0,02$  und  $p_{PCR} < 0,001$ , womit die Reliabilität gegeben war.

#### **3.3.2. Ergebnisse der Varianzanalyse**

Für die Messung der FA-Werte von manuell eingezeichneten ROIs für den Tractus Corticospinalis (hinterer Schenkel der Capsula interna), das Posterioere Cingulum und den Balken fanden wir folgende Ergebnisse: Signifikante ( $p < 0,05$ ) Mittelwertunterschiede fanden sich im T-Test zwischen den FA-Werten der ALS-Patienten und denen der Probanden, wobei die gesunden Kontrollen die größeren FA-Werte aufwiesen, in folgenden Regionen der Capsula interna: Die Region PLIC 4R ( $p_t = 0,002$ ) und die Region PLIC 5R ( $p_t < 0,001$ ) sowie der gemittelte Wert aus den sechs Regionen, PLIC totalR ( $p_t = 0,003$ ) der rechten Capsula interna; außerdem bei der linken Capsula interna die Region PLIC 5L ( $p_t = 0,002$ ) und der gemittelte Wert aus den sechs Regionen PLIC totalL ( $p_u = 0,036$ ). Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen ALS-Patienten und Probanden im 2. Teil des Corpus callosum, CC pos2 ( $p_t = 0,008$ ). Signifikante Unterschiede unabhängig von der Diagnose fanden sich zwischen Männern und Frauen in Region 1 der linksseitigen Capsula interna PLIC 1L ( $p_u = 0,041$ ) und im linken Posterioeren Cingulum PCL ( $p_u = 0,017$ ), die

Frauen hatten an diesen Positionen geringere FA-Werte als die Männer. Zwischen den Altersgruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Betrachtet man den kombinierten und gleichzeitigen Einfluss zweier unabhängiger Variablen auf die FA-Werte, so sieht man, dass die Kombination aus Diagnose x Geschlecht im Gegensatz zu den Kombinationen Diagnose x Altersgruppe beziehungsweise Geschlecht x Altersgruppe die Messwerte signifikant beeinflusst: Im Mann-Whitney U-Test finden sich für die Kombination der Faktoren Diagnose x Geschlecht bei einem adjustierten  $\alpha_{adj} = 0,0083$  ( $0,05/\text{Anzahl der Vergleiche } n = 6$ ) an vier Stellen signifikante Unterschiede der FA-Werte: In der Region PLIC 5R unterscheiden sich die FA-Werte sowohl zwischen gesunden und erkrankten Frauen ( $p_u = 0,003$ ) als auch zwischen gesunden und erkrankten Männern ( $p_u = 0,008$ ) signifikant, zudem zwischen kranken Frauen und gesunden Männern in den Regionen PLIC 4R und 5R ( $p_u = 0,002$  bzw.  $p_u < 0,001$ ).

Sowohl innerhalb der Gruppe der an ALS Erkrankten als auch innerhalb der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der Berücksichtigung der gleichzeitigen Einflussnahme durch die unabhängigen Variablen Geschlecht und Diagnose auf die FA-Werte. Die p-Werte bewegten sich zwischen  $[0,012; 0,882]$  im Mann-Whitney U-Test und waren damit deutlich über dem Signifikanzniveau von  $p_{adj} < 0,0083$ .

Die Betrachtung der kombinierten Einflüsse Diagnose x Alter und Alter x Geschlecht ergab keine signifikanten Unterschiede der FA-Werte zwischen den jeweiligen Gruppen.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Diagnose der Haupteinflussfaktor für die sich unterscheidenden FA-Werte ist, die aber zusätzlich, wenn auch in geringerem Maße, von dem unabhängigen Faktor Geschlecht beeinflusst werden. Das Geschlecht beeinflusst dabei sowohl als alleiniger Faktor als auch in Kombination mit der unabhängigen Variablen Diagnose die FA-Werte.

Tabelle 5: Signifikante Ergebnisse der manuellen FA-Messung mittels ROI-Methode

Faktor	ROI	Gruppe	FA Mean (SD) od. Median (Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )	Min. FA	Max. FA	N
Diagnose	PLIC 4R	C	0,697 (0,057)	0,59	0,82	21
		ALS	0,639 (0,057)	0,51	0,74	22
	PLIC 5R	C	0,731 (0,031)	0,67	0,79	21
		ALS	0,664 (0,061)	0,51	0,78	22
	PLIC 6R	C	0,69 (0,63; 0,71)	0,5	0,8	21
		ALS	0,655 (0,61; 0,66)	0,4	0,7	22
	PLIC totalR	C	0,68 (0,029)	0,62	0,74	21
		ALS	0,645 (0,042)	0,54	0,72	22
	PLIC 5L	C	0,73 (0,055)	0,6	0,9	21
		ALS	0,672 (0,061)	0,5	0,8	22
	PLIC totalL	C	0,68 (0,67; 0,72)	0,65	0,74	21
		ALS	0,67 (0,65; 0,682)	0,58	0,76	22
Geschlecht	PC L	C	0,643 (0,034)	0,57	0,74	21
		ALS	0,609 (0,045)	0,54	0,69	22
	PLIC 1L	F	0,57 (0,5; 0,61)	0,48	0,64	19
		M	0,615 (0,562; 0,668)	0,43	0,74	24
Diagnose x Geschlecht	PLIC 4R	F	0,66 (0,58; 0,69)	0,54	0,73	19
		M	0,695 (0,64; 0,745)	0,46	0,78	24
	PLIC 5R	C F	0,73 (0,62; 0,75)	0,59	0,82	11
		C M	0,685 (0,665; 0,705)	0,64	0,79	10
		C F	0,72 (0,7; 0,74)	0,69	0,78	11
		ALS F	0,665 (0,628; 0,708)	0,51	0,71	8
		C M	0,735 (0,72; 0,765)	0,67	0,79	10
		ALS M	0,675 (0,628; 0,722)	0,58	0,78	14

C= Probanden, ALS= ALS-Pat., M= Männer, F= Frauen, L= linksseitig, R= rechtsseitig, Min. FA= minimaler FA-Wert, Max. FA= maximaler FA-Wert, N= Anzahl der Pat./Prob.

### **3.4. CERAD-Ergebnisse**

Die gesunden Probanden erreichten im Mini Mental Status Testwerte zwischen 27 und 30 Punkte (Mittelwert 28,65). Die CERAD-Ergebnisse der Probanden lagen für das jeweilige Alter und die jeweilige Ausbildungsdauer im Normbereich.

Bei 13 Patienten konnte die CERAD-Testbatterie vollständig durchgeführt werden: Die Werte lagen im MMSE zwischen 17 und 30 Punkten (Mittelwert 27,1). Die Errechnung des CERAD-Summenscores ergab Werte zwischen 63 und 106 Punkte (Mittelwert 90,2 Punkte).



## **4. Diskussion**

Die Studie geht der Frage nach, welche motorischen und extramotorischen Fasersysteme der weißen Substanz bei der ALS mikrostrukturelle Veränderungen aufweisen. Von besonderem Interesse ist die Frage, in wie weit sich auch bei den ALS-Varianten mit klinischen Schädigungszeichen nur des unteren Motoneurons, den sogenannten LMN-Syndromen, im DTI eine FA-Reduktion und damit eine gestörte Integrität motorischer und extramotorischer Nervenfasern zeigt, noch bevor diese klinisch apparent wird.

Dies wäre von Bedeutung, weil so die Zuordnung der LMN-Varianten zum Spektrum der ALS-Erkrankungen frühzeitig erfolgen könnte mit weitreichenden Implikationen für die Therapie.

Ob auch die LMN-Syndrome über das motorische System hinausgehende mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz aufweisen, wurde bisher kaum untersucht.

Auf der Suche nach geeigneten in vivo-Biomarkern der ALS spielen Neuroimaging-Verfahren eine zunehmende Rolle (Turner et al. 2011). Wir verwendeten die neue Auswertungsmethode der Tract-Based-Spatial-Statistics (TBSS), mit der die Messung aller zerebralen Fasersysteme möglich ist. Damit werden Veränderungen der Mikrostruktur auch in extramotorischen Fasersystemen detektierbar, die unser heutiges Verständnis der ALS als Multisystemerkrankung bekräftigen.

Zur Qualitätssicherung führten wir für ausgewählte Fasertrakte eine Region-of-interest basierte Messung der FA durch, um die TBSS-Ergebnisse zu bestätigen.

Bei ALS-Patienten fanden wir bei einer Vielzahl von Fasersystemen eine statistisch signifikante FA-Reduktion. Wie in vorhergehenden Studien von Sach et al. 2004 und van der Graaff et al. 2011 gezeigt, können auch wir bestätigen, dass Patienten mit LMN-Syndromen bereits präklinisch eine FA-Reduktion des Tractus corticospinalis zeigen und darüber hinaus auch eine FA-Reduktion extramotorischer Fasern.

Eine Vielzahl extramotorischer Fasertrakte der weißen Substanz wies bei unseren ALS-Patienten, wie bereits durch Sage et al. 2009, Senda et al. 2009, Stanton et al. 2009, Ciccarelli et al. 2009 und Thivard et al. 2007 in DTI-Studien und von Smith MC 1960 und Rafalowska und Dziewulska 1996 neuropathologisch nachgewiesen, signifikant reduzierte FA-Werte auf: So fanden sich bei unseren ALS-Patienten für Projektionsfasern (wie dem Tractus corticospinalis und der vorderen thalamischen Strahlung bzw. dem vorderen und hinteren Schenkel der Capsula interna), Kommissurenfasern (Balken, Forceps major und minor),

Assoziationsfasern (Fasciculus uncinatus, Fasciculi longitudinalis inferior und superior, Fasciculus fronto-occipitalis inferior), das limbische System (Cingulum), und den oberen, mittleren und unteren Kleinhirnstiel reduzierte FA-Werte.

#### **4.1. Fasersysteme mit FA-Reduktion in den TBSS-Analysen**

Die gestörte Integrität des Tractus corticospinalis, die wir bei sämtlichen Berechnungen und auf fast allen untersuchten axialen Schichten der DTI bei den ALS-Patienten und den Patienten mit Varianten der ALS fanden, bestätigt ein weiteres Mal die systematische Beteiligung des Tractus corticospinalis. Somit findet sich in der FA-Reduktion des Tractus corticospinalis ein Korrelat der gerade am Anfang dominierenden motorischen Symptomatik bei ALS-Patienten.

Gestörte Integrität der Kleinhirnbahnen fanden wir, wie auch schon Sage et al. 2009, Stanton et al. 2009 und van der Graaff 2011 im mittleren Kleinhirnstiel, aber auch in den oberen und unteren Kleinhirnstielen. Ihre Einbindung in die Regulation der Motorik kann erklären, warum auch die Kleinhirnstiele signifikant niedrigere FA-Werte bei den Patienten im Vergleich mit den Probanden zeigen: Die gestörte Integrität der Kleinhirnstiele könnte zusätzlich zur beeinträchtigten Pyramidalmotorik einen Einfluss auf die motorischen Störungen der Patienten haben. Es gibt histopathologische Studien, in denen bei ALS-Patienten Degenerationen der Kleinhirnbahnen nachgewiesen werden konnten: Mizutani und, in einer weiteren Studie Tateishi, konnten in Autopsiepräparaten von ALS-Patienten Degenerationen im Kleinhirn, dem oberen Kleinhirnstiel (Tateishi et al. 2010) bzw. spinozerebellären Bahnen (Mizutani et al. 1992, Tateishi et al. 2010) nachweisen. Minnerop et al. fanden 2009 in einer MRT Studie mittels Voxel-basierter-Morphometrie eine Reduktion der weißen Substanz im rechten mittleren Kleinhirnstiel. Unsere DTI-Studie bestätigt mit den gemessenen FA-Reduktionen in allen Kleinhirnstielen die neuropathologischen und bildmorphologischen Befunde. Des weiteren gibt es f-MRT-(funktionelle Magnetresonanztomographie) Studien (Han et al. 2006, Konrad et al. 2006, Schoenfeld et al. 2005), die zeigen, dass ALS-Patienten ein erhöhtes Aktivitätsniveau im Kleinhirn sowie weiteren subkortikalen Strukturen haben, während sie motorische Aufgaben erfüllen: Diese erhöhte Aktivität des Kleinhirns wird so gedeutet, dass subkortikale Regionen wie das Kleinhirn kompensatorisch zum Verlust kortikaler, motorischer Neurone, eine vermehrte – wenn auch letztlich ineffektive - Aktivität zeigen. Trotz dieser f-MRT-Befunde ergaben unsere TBSS-Analysen, dass vor allem der untere und der mittlere Kleinhirnstiel in fast allen

Berechnungen signifikant reduzierte FA-Werte aufweisen. Ob und inwiefern diese auch Anteil an den auftretenden kognitiven Störungen haben, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

Das posteriore Cingulum als Verbindungsstruktur des limbischen Systems zeigt in unseren TBSS Daten bei nahezu allen Vergleichen signifikante FA-Reduktionen. Dass diese extra-motorischen Fasern reduzierte FA-Werte aufweisen, kann als ein weiterer Hinweis dafür gesehen werden, dass die ALS keine reine Motorneuronenerkrankung ist: Bis zu 40 % der ALS-Patienten zeigen Änderungen im Verhalten (Witgert et al. 2010): Apathie findet sich am häufigsten; Witgert et al. 2010 fanden sie bei 31 %, Grossmann et al. 2007 bei 56 % der getesteten Patienten. Außerdem beschreiben Gibbons et al. 2008 unter anderem eine emotionale Abstumpfung bei 25 % und eine emotionale Labilität bei 50 % der Patienten. Da das posteriore Cingulum eine Vielzahl an Afferenzen aus Regionen des ZNS erhält, die mit Emotionen und sozialem Verhalten in Verbindung gebracht werden, schlussfolgern Maddock et al. 2003, dass das posteriore Cingulum an der Gedächtnisleistung, aber auch an emotionalen Prozessen beteiligt ist.

Unsere Berechnung der Patienten mit LMN-Syndrom vs. Probanden blieb ohne signifikante Ergebnisse, allerdings fanden sich bei den z-score-Analysen einzelner LMN-Syndrom-Patienten signifikante FA-Reduktionen des posterioren Cingulums, so dass mikrostrukturelle Veränderungen auch bei LMN-Syndrom-Patienten angenommen werden können.

Zhang et al. 2007 und Fellgiebel et al. 2005 fanden bei Patienten mit einer milden kognitiven Störung signifikant reduzierte FA-Werte des linken posterioren Cingulums und bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit beidseitig signifikant reduzierte FA-Werte des posterioren Cingulums. Das ist ein weiterer Hinweis der Bedeutung des posterioren Cingulums für kognitive Prozesse. Bisher hatten nur Senda et al. 2009 FA-Reduktionen im posterioren Cingulum bei ALS-Patienten gefunden. Die im DTI gefundenen FA-Reduktionen sind passend zum Befund der Neurodegeneration des Cingulums in postmortalen Studien von Smith MC 1960 (Li et al. 2012).

Im Fasciculus uncinatus fanden sich für alle Ansätze signifikante FA-Reduktionen. Der Fasciculus uncinatus ist damit in unserer Studie eine der am stärksten betroffenen Fasern. Er verbindet Teile des limbischen Systems. Auch Sato et al. 2010 fanden bei ALS-Patienten reduzierte FA-Werte im Fasciculus uncinatus.

Der Fasciculus uncinatus ist für Kognition und Verhalten eine wichtige neuronale Struktur. Reduzierte FA-Werte korrelieren bei ALS-Patienten mit mnestischen Defiziten und Verhaltensänderungen (Sato et al. 2010). Auch bei der Alzheimer Krankheit (Taoka et al. 2006, Zhang et al. 2009) und der Frontotemporalen Demenz (Matsuo et al. 2008, Zhang et al. 2009) finden sich reduzierte FA-Werte im Fasciculus uncinatus. Wie in DTI-Studien an Schizophrenie- (Nestor et al. 2004) und Epilepsiepatienten (Diehl et al. 2008) gezeigt, sind das Benennen von Gegenständen und das Erinnern stark beeinträchtigt, wenn der Fasciculus uncinatus reduzierte FA-Werte aufweist.

Die Fasciculi longitudinales superior und inferior sowie der Fasciculus fronto-occipitalis inferior weisen für alle Ansätze FA-Reduktionen auf. Als Assoziationsfasern verbinden sie Hirnteile einer Hemisphäre und sind an kognitiven Vorgängen wie beispielsweise der Sprache beteiligt und somit in die Übermittlung motorischer Informationen nicht eingebunden. Die Fasciculi longitudinales superior und inferior sowie der Fasciculus fronto-occipitalis inferior waren in den TBSS-Analysen dunkelorange bis rot gefärbt als Hinweis für eine deutliche FA-Reduktion. Einschränkend ist zu bedenken, dass die Beurteilung einer FA-Reduktion in den TBSS-Analysen auf der subjektiven optischen Einschätzung der Farbschattierungen und deren Intensität durch den Auswerter beruht (je roter und dunkler, desto geringer der FA-Wert) und nicht auf einer quantifizierenden Analyse.

In unseren TBSS-Analysen zeigen Forceps major und Forceps minor in allen Berechnungen FA-Reduktionen. Beim Balken ist von der FA-Reduktion hauptsächlich der Truncus betroffen: Bis auf die Berechnung der LMN-Patienten gegen Probanden finden sich dort bei allen Rechnungen signifikante FA-Reduktionen bei den Patienten. Im Genu des Balkens finden sich signifikante FA-Reduktionen hingegen nur bei der Berechnung der sieben LMN-Patienten gegen sieben Probanden und zusätzlich in zwei z-score Analysen bei einem Patienten mit einer PMA und dem einzigen Flail Arm-Syndrom-Patienten; signifikante Ergebnisse im Splenium des Balkens finden sich ausschließlich in der Korrelationsrechnung der ALSFRS-R mit reduzierten FA-Werten.

Nach der topographischen Einteilung des Balkens von Chao et al. 2009 verlaufen im mittleren Drittel, wozu man das Corpus zählt, Fasern, die prämotorische und supplementärmotorische Rinde verbinden. Die Fasern, die das vordere und hintere Drittel des Balkens durchziehen, verbinden extramotorische Areale. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die gestörte Integrität des Balkens vor allem Fasern betrifft, die prämotorische und supplementärmotorische Rinde sowie die Motorcortices verbinden. Weniger betroffen sind

die zwischen den Frontallappen verlaufenden Fasersysteme. Somit steht für den Balken die Schädigung motorischer Fasern im Vordergrund, wenngleich dort auch FA-Reduktionen extramotorischer Nervenfasern gefunden werden.

Diese Befunde stimmen mit einer Vielzahl von DTI-Studien überein (Sage et al. 2009, Senda et al. 2009, Stanton et al. 2009, Ciccarelli et al. 2009, Agosta et al. 2007, Sach et al. 2004, Verstraete et al. 2010, Filippini et al. 2010, van der Graaff et al. 2011). Sage, Agosta und van der Graaff stellen zudem die Vermutung auf, dass die Schädigung der zentralen Abschnitte des Balkens zur motorischen Manifestation der Erkrankung beitragen kann. Smith MC wies bereits 1960 neuropathologisch Faserdegenerationen im Genu, Truncus und Splenium des Balkens nach.

Reduzierte FA-Werte fanden sich in allen TBSS-Analysen des vorderen und hinteren Schenkels der Capsula interna: Bei der Bahn, die vor allem an den signifikant reduzierten FA-Werten des vorderen Schenkels der Capsula interna beteiligt ist, dürfte es sich um die vordere thalamische Strahlung handeln. Reduzierte FA-Werte des Thalamus fanden auch Thivard et al. 2007, Sach et al. 2004 und van der Graaff 2011 in ihren DTI-Studien. Eine große, im hinteren Schenkel der Capsula interna verlaufende Bahn, ist der Tractus corticospinalis und es ist davon auszugehen, dass vor allem dessen Integritätsstörung die reduzierten FA-Werte bedingt.

Die vordere thalamische Strahlung zeigt in allen TBSS-Analysen signifikant reduzierte FA-Werte bei den ALS-Patienten. Wir gehen davon aus, dass die Verbindung insbesondere der Nuclei ventralis anterior und ventralis lateralis anterior des Thalamus zu motorischen Zentren des Kortex (Johansen-Berg et al. 2005) durch die gestörte Integrität der Radiatio thalami anterior beeinträchtigt sein könnte. Van der Graaff et al. vermuten 2011, dass die FA-Reduktionen des Thalamus zusätzlich zu den FA-Reduktionen weiterer motorischer Fasern der weißen Substanz zur gestörten Willkürmotorik bei ALS-Patienten beitragen.

Beschrieben sind FA-Reduktionen der Radiatio thalami anterior auch bei psychiatrischen Erkrankungen: Sussmann et al. 2009, McIntosh et al. 2008 und Pérez-Iglesias et al. 2010 fanden reduzierte FA-Werte der vorderen thalamischen Strahlung und damit der Verbindung zwischen Thalamus und präfrontalem Kortex bei bipolarer Störung und Schizophrenie.

## **4.2. Kognition und Faserintegrität**

Die kognitiven Testergebnisse des MMSE bzw. des CERAD korrelieren nicht signifikant mit den FA-Reduktionen.

Von den 22 gescannten Patienten konnten nur 13 den MMSE vollständig durchführen, 12 von diesen zusätzlich und vollständig die CERAD-Testbatterie.

Probleme bei der Durchführung, die bis zur Nichtdurchführbarkeit reichten, fanden sich bei anarthrischen Patienten, die für zeitlich limitierte Aufgaben, bei denen beispielsweise gefordert wird, möglichst viele Begriffe in einer bestimmten Zeitspanne zu nennen, durch das Aufschreiben statt des Nennens der Begriffe deutlich benachteiligt waren.

Auch Patienten mit paretischen Armen, denen das Schreiben und Zeichnen nicht mehr möglich war oder solchen mit einer Dysarthrie, konnten weder mit dem MMSE noch mit der CERAD getestet werden. So hätten diese Patienten den Test aufgrund ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit mutmaßlich durchführen können, aber die motorischen Einschränkungen machten es schwierig und zum Teil unmöglich. Die gewählten Tests waren den motorischen Behinderungen der Patienten nicht ausreichend angepasst. Unsere Daten zur Korrelation von Kognition und FA-Reduktion sind deshalb unvollständig und nicht aussagekräftig.

Außerdem sind bei der ALS die kognitiven Einschränkungen meist nicht so gravierend, dass sie sich in sehr niedrigen Werten im MMSE bzw. dem CERAD-Summenscore niederschlagen würden. Die Sensitivität des MMSE ist zudem aufgrund der anteilig geringen Testung exekutiver Fähigkeiten eingeschränkt und der CERAD nur für über 55-Jährige validiert. Zwar finden sich bei bis zu 50 % der ALS-Patienten kognitive Einschränkungen (Strong et al. 2003, Ringholz et al. 2005, Lomen-Hoerth et al. 2003), allerdings überwiegend unterhalb des Niveaus eines dementiellen Syndroms. Eine manifeste fronto-temporale Demenz findet sich bei 5-15 % der ALS-Patienten (Phukan et al. 2007, Ringholz et al. 2005), der Anteil kognitiv-beeinträchtigter Patienten („non-amnestic MCI“) liegt bei 30-40%.

Zur Aufdeckung einer nicht-anamnestischen milden kognitiven Beeinträchtigung sind der MMSE oder die CERAD nicht ausreichend geeignet: Ringholz fand bei seiner Testung von ALS-Patienten auf kognitive Störungen 2005 nur bei schwer kognitiv beeinträchtigten Patienten im MMSE auffällige Werte. Die nur mild kognitiv beeinträchtigten Patienten hingegen hatten im Vergleich mit der Kontrollgruppe ähnliche und damit unauffällige Werte. Auch Lomen-Hoerth fand bei ihrer Testung von ALS-Patienten auf kognitive Störungen 2003 im MMSE keine Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden. Raaphorst et al. 2010 geben

zu bedenken, dass der MMSE bei kognitiv nur wenig beeinträchtigten Personen aufgrund des Ceiling-Effektes nicht zur Aufdeckung dieser wenig Beeinträchtigten beitragen könnte: Sehr gute Leistungen in diesem Test spiegeln sich nicht in numerisch unterschiedlichen Werten wieder, da sowohl sehr guten als auch guten und eventuell sogar mittelmäßigen Leistungen ein sehr hoher Punktwert zugeordnet wird und darunter die Trennschärfe leidet.

Das zeigte sich auch in unseren Testungen, in denen die Patienten fast alle sehr ähnliche Werte erhielten und die MMSE-Werte nicht annähernd normalverteilt waren.

Die CERAD-Testbatterie ist für Alzheimer-Kranke entwickelt worden und nicht für die frontotemporalen Demenzen. Um eine breitere Streuung der Werte zu erhalten, errechneten wir aus den Untertests der CERAD einen Summenscore. Doch auch dadurch ließ sich keine bessere Trennschärfe zwischen „kognitiv unauffällig“ und „leicht kognitiv beeinträchtigt“ herstellen.

Aus diesem Grund nahmen wir eine Einschätzung vor, ob eine kognitive Beeinträchtigung klinisch evident war oder nicht, und teilten die Patienten in „klinisch-kognitiv auffällig“ (n=4) und „klinisch-kognitiv nicht auffällig“ (n=18) ein.

Wir rechneten eine TBSS-Analyse mit den 18 klinisch-kognitiv nicht auffälligen Patienten gegen 18 gesunde Probanden, und suchten bei diesen Patienten nach FA-Reduktionen extramotorischer Fasertrakte. Hier zeigten bei den ALS-Patienten neben der Pyramidenbahn auch Assoziationsfasern und das posteriore Cingulum signifikant reduzierte FA-Werte. Dieser Befund deutet auf einen subklinischen Befall ausgedehnter nicht-motorischer zerebraler Bahnsysteme hin, deren Funktion im Bereich von Kognition, Verhalten und Affekt anzusiedeln ist. Weiterführende Untersuchungen mit geeigneten neuropsychologischen Testverfahren sind erforderlich, um die Beziehung von Struktur und Funktion bei ALS-Patienten genauer zu charakterisieren.

#### **4.3. Korrelation der motorischen Beeinträchtigung mit FA-Reduktion**

Es fand sich eine Korrelation der motorischen Beeinträchtigung (erfasst mittels der ALSFRS-R) mit reduzierten FA-Werten, wobei reduzierte FA-Werte mit niedrigen ALSFRS-R-Werten einhergingen. Ausgenommen von dieser Korrelation waren die Kleinhirnstiele und das Genu des Balkens.

Die ALSFRS-R erfasst ausschließlich motorische Defizite und Beeinträchtigungen und ist ein Gradmesser für die motorische Behinderung. Kognitive Leistungen werden mit dieser Skala nicht erfasst. Die reduzierten FA-Werte als Surrogatmarker einer gestörten Integrität unter anderem der oberen Motorneurone korrelieren demnach mit ALSFRS-R-Scores, in denen sich

wiederum vor allem die Funktion der unteren Motoneurone widerspiegelt, die, mit Ausnahme der Hirnstammkerngebiete, der Erfassung mittels MRI-DTI entgehen.

Wie auch Sage et al. 2007 und 2009, Wang et al. 2006, Thivard et al. 2007 und Stanton et al. 2009 in ihren Studien beschrieben, nimmt der Grad der neuronalen Schädigung mit dem Schweregrad der Erkrankung, widergespiegelt durch einen niedrigen ALS-FRS-R, zu.

#### **4.4. LMN-Syndrome und FA-Reduktion**

In einem Dreiecks-Vergleich analysierten wir mithilfe des TBSS-Programmes zuerst die FA-Werte von 7 klassischen ALS-Patienten gegen 7 alters- und geschlechts-gematchte Probanden, berechneten dann die FA-Werte der Probanden gegen die 7 Patienten mit reinem LMN-Syndrom und zuletzt auch die FA-Werte von 7 LMN- und 7 klassischen ALS-Patienten im direkten Vergleich. Die deutlichsten Unterschiede erhielten wir erwartungsgemäß in der Analyse der an klassischer ALS Erkrankten gegen Gesunde. Hier war eine größere Anzahl von Fasersystemen betroffen als in der Analyse der LMN-Patienten gegen Probanden und die Effektstärke war größer. Sowohl motorische als auch nicht-motorische Fasertrakte waren betroffen. Der Vergleich der Patienten mit LMN-Syndrom gegen gesunde Probanden zeigte ebenfalls signifikant reduzierte FA-Werte der Patienten. Ausdehnung und Intensität der gestörten Faserintegrität waren geringer als im Gruppenvergleich der klassischen ALS mit den gesunden Kontrollen, doch konnte auch bei den LMNS ein Befall motorischer (Pyramidenbahn) und extramotorischer weißer Substanz nachgewiesen werden. Die subklinische Affektion des UMN bei LMN-Patienten nachzuweisen war bisher nur Sach et al. 2004 und van der Graaff et al. 2011 gelungen: Sach et al. konnten bei sechs Patienten mit ausschließlicher LMN-Symptomatik FA-Reduktionen des Tractus corticospinalis, des Balkens und des Thalamus zeigen; van der Graaff et al. fanden bei 12 PMA-Patienten FA-Reduktionen im Tractus corticospinalis, dem Genu der Capsula interna und dem Balken. Die in unseren TBSS-Analysen gefundenen signifikanten FA-Reduktionen bestätigen unsere Hypothese und die Ergebnisse von Sach und van der Graaff: Auch bei LMN-Syndrom-Patienten kann vor dem Auftreten klinischer Pyramidenbahnzeichen eine Affektion der Pyramidenbahn in Form einer FA-Reduktion nachweisbar sein.

Darüber hinaus gelang es uns, auch bei den LMN-Syndromen einen extramotorischen Befall nachzuweisen, betreffend Assoziationsfasern, den Fasciculus uncinatus und Kleinhirnbahnen. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, das Flail arm- und das Flail leg-Syndrom sowie die PMA nicht als eigenständige Krankheitsentitäten zu verstehen, sondern als ALS-Spektrum-



Erkrankungen. Diese Einschätzung der DTI als ein früher Biomarker der ALS wird durch die klinische Beobachtung unterstützt, der zufolge die LMNS nicht selten ab dem

2. Krankheitsjahr in ein klinisches Vollbild einer klassischen ALS einmünden.

Für die sieben LMN-Patienten führten wir jeweils eine z-score Analyse durch, um die im Gruppenvergleich gesehenen Veränderungen auf Individualniveau nachweisen zu können. Dafür stellten wir für jeden dieser Patienten eine altersgematchte Gruppe gesunder Probanden zusammen. Signifikante FA-Reduktionen fanden sich bei drei dieser sieben Patienten, nämlich bei zwei der drei PMA-Patienten und bei dem einzigen am Flail arm-Syndrom leidenden Patienten. Es fanden sich bei dem am Flail arm-Syndrom erkrankten Patienten FA-Reduktionen in motorischen und extramotorischen Fasersystemen, ebenso verhielt es sich bei den PMA-Patienten, wobei bei einem die signifikanten FA-Reduktionen stärker und in mehr Bahnen ausgeprägt waren als bei dem anderen. Interessant ist, dass bei keinem Flail leg-Patienten auf Individualniveau signifikante FA-Reduktionen gefunden wurden. Dabei zu berücksichtigen ist, dass die Zahl unserer LMN-Patienten und damit die statistische Power sehr gering war. Die Einzelfall-Analysen bestätigen somit nur zum Teil die Ergebnisse der TBSS-Analyse aus dem Gruppenvergleich der sieben LMN-Patienten.

Zukünftig könnten die z-score-Analysen Neues in der klinischen Praxis ermöglichen: Durch die Analyse eines einzelnen Patienten wäre es denkbar, auch in der Klinik z-score-Analysen einzusetzen, um bei LMN-Syndromen mithilfe der DTI zu einer früheren Diagnosesicherheit zu gelangen. Das würde ermöglichen, diese Patienten frühzeitig den ALS-Varianten zuzuordnen, sie in Studien einzuschleusen beziehungsweise wie die klassische ALS zu behandeln.

#### **4.5. TBSS zur Auswertung von DTI-Daten**

Die TBSS Auswertung bietet viele Möglichkeiten und ist sehr gut geeignet, um den Multisystemcharakter einer Erkrankung zu untersuchen, da man, ohne sich Hypothesen-geleitet auf bestimmte Bahnen festlegen zu müssen, das gesamte Gehirn untersuchen kann und so Faserdegenerationen eventuell auch in Systemen findet, wo man sie nicht primär erwartet und gesucht hätte (unbiased whole-brain estimate of large cerebral white matter pathways).

Der Nachteil der TBSS Auswertung ist die geringe Quantifizierbarkeit der Daten:

So werden die affizierten Fasern in Gelb- bis Rot-Tönen dargestellt, wobei das Schädigungsmaß desto stärker ist, je dunkler die Fasern in den Gelb- bis Rot-Tönen

abgebildet sind. Damit kann man zwar Abstufungen vornehmen, diese werden aber ungenau bleiben.

Zudem sind die in der z-score Analyse dargestellten Bahnenfärbungen anders skaliert: Das hat eine andere Färbung zur Folge und erschwert den Vergleich mit den übrigen TBSS-Daten. Trotz dieser erschwerten Quantifizierbarkeit ist die TBSS zur nicht-selektiven Auswertung von DTI-Daten wertvoll, nicht Rater-abhängig und sehr gut geeignet, sensitiv und frühzeitig mikrostrukturelle Veränderungen innerhalb der weißen Substanz aufzuzeigen. Das Verfahren der DTI erweitert das Spektrum der Biomarker, die zur Evaluation im Rahmen von Therapiestudien herangezogen werden können.

#### **4.6. ROI-basierte FA-Messung**

Die manuell ausgewerteten FA-Werte bestätigten weitgehend die Ergebnisse der TBSS-Analysen. Unsere Messungen ergaben nur auf der hinteren Hälfte des hinteren Schenkels der Capsula interna reduzierte FA-Werte, nicht aber auf der vorderen Hälfte. Dies bestätigt zum einen unsere Ergebnisse der TBSS, die ebenfalls in diesen Bereichen signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen fanden, zum anderen ist es aber auch ein Hinweis darauf, dass die Pyramidenbahn wahrscheinlich nicht, wie lange angenommen, im vorderen Teil des hinteren Schenkels der Capsula interna verläuft. Unsere Ergebnisse lassen vielmehr vermuten, was auch Holodny et al. 2005 und Park et al. 2008 beschreiben: Den Verlauf des Tractus corticospinalis in der hinteren Hälfte des hinteren Schenkels der Capsula interna. Die Methode der Messung der FA-Werte des hinteren Schenkels an sechs Positionen (siehe Abbildung 10 im Anhang) stellte eine gute Möglichkeit dar, Unterschiede der verschiedenen Positionen ausfindig zu machen.

Bemerkenswert ist außerdem, dass der aus den 6 Positionen gemittelte PLIC total Wert auf beiden Seiten signifikante FA-Reduktionen ergibt, obwohl rechts nur die Positionen 4, 5 und 6 und auf der linken Seite sogar nur die Position 5 signifikant unterschiedliche FA-Werte aufwiesen. Das lässt darauf schließen, wie stark sich die FA-Werte in diesen hinteren Positionen zwischen Patienten und Probanden unterscheiden.

Im Balken fanden sich im Part 2 (siehe Abbildung 12 im Anhang) signifikant reduzierte FA-Werte der Patienten, somit wurden die Ergebnisse der TBSS-Auswertung, die ebenfalls eine Beteiligung der weißen Substanz des Balkens gezeigt hatten, durch die manuelle Messung bestätigt. Wie in mehreren DTI-Studien (Huang et al. 2005, Zarei et al. 2006, Park et al. 2008, Hofer et al. 2006) und der HARDI-(High Angular Resolution Diffusion Imaging) Studie von Chao al. 2009 gezeigt wurde, verlaufen die Fasern unterschiedlicher Hirnappen im Corpus

callosum topisch geordnet. Sogar für einzelne Brodmann-Areale lässt sich festlegen, wo die Fasern, die diese Areale interhemisphärisch verbinden, verlaufen. Diese Einteilung des Balkens ergibt, angewandt auf unsere ROI-Messung, dass die Fasern in unserem als Part 2 bezeichneten Teil des Balkens die supplementär- und prämotorischen Cortices (Brodmann-Areal 6 und 8) der linken und rechten Hemisphäre verbinden. Nach diesen neueren Erkenntnissen kreuzen die Fasern des primär motorischen Kortex (Brodmann-Areal 4) nicht, wie 1989 von Witelson beschrieben, im „anterior midbody“ (der in etwa unserem CC Part 2 entspricht), sondern im „posterior midbody“, der unserem CC Part 3 entspricht, und in dem wir keine signifikanten FA-Reduktionen feststellen konnten. Die signifikanten Unterschiede der FA-Werte unserer ROI-Analyse sind also vor allem auf Integritätsstörungen der Fasern zwischen den Frontallappen, insbesondere der prä- bzw. supplementär-motorischen Fasern, zurückzuführen.

Sowohl der supplementär-motorische als auch der prämotorische Kortex sind eng mit dem primären Motorkortex verbunden und damit an motorischen Abläufen beteiligt.

Die FA-Messung im posterioren Cingulum (siehe Abbildung 11 im Anhang) ergab keine Signifikanzunterschiede zwischen Patienten und Probanden. Diese Ergebnisse lassen sich am wahrscheinlichsten auf schwierige Messbedingungen der sehr kleinen Struktur erklären: Die Auswahl der Region war selbst mit einem sehr klein gewählten Kreis mit einer Fläche von 4 mm<sup>2</sup> nicht immer ganz exakt möglich, so dass nicht auszuschließen ist, dass zusätzlich andere Fasersysteme bei der Messung erfasst wurden. Diese mögliche Fehlerquelle der manuellen Messung könnte erklären, warum sich die mit TBSS nachweisbaren Signifikanzunterschiede im posterioren Cingulum mit der ROI-basierten Methode nicht bestätigen ließen. Die Methode der Einzeichnung von 4 mm<sup>2</sup> messenden Kreisen als ROIs, die bei der Capsula interna zu kongruenten Ergebnissen führte, bedürfte somit für das posteriore Cingulum der methodischen Optimierung.

#### **4.7. Limitationen der Studie**

Limitiert wird die Studie zum einen dadurch, dass es eine Querschnittsstudie ist und wir für die Patienten mit LMN-Syndromen keine klinische follow up Untersuchung durchgeführt haben. Damit kann der Langzeitverlauf mit gegebenenfalls sich zeitversetzt einstellenden Schädigungszeichen des oberen Motoneurons nicht zur Bestätigung unserer präsymptomatischen DTI Daten herangezogen werden. Anzunehmen ist, dass die Krankheit progrediert und sich vom segmentalen (Flail arm-/Flail leg-Syndrom) zu einem generalisierten Syndrom ausbreitet und sich außerdem im Verlauf auch klinische Zeichen der

Schädigung des UMN sowie extramotorische Veränderungen betreffend Kognition, Verhalten und Emotion feststellen lassen: Es wäre also für folgende Studien interessant, longitudinal zu überprüfen, ob den im DTI präklinisch nachweisbaren FA-Reduktionen klinische Korrelate folgen.

Ein weiterer Punkt, der in zukünftigen Studien verbessert werden könnte, ist die kognitive Testung von ALS-Patienten, die in unserer Studie, wie oben dargelegt, durch nicht optimal gewählte Tests und eine erschwerte Durchführbarkeit aufgrund der motorischen Behinderung der Patienten nur unvollständige Ergebnisse erbrachte.

Größere Fallzahlen der Patienten mit LMN-Syndrom sind anzustreben und schließlich sollte die Kontrollgruppe nicht nur, wie in unserer Studie, nach Alter gematcht werden, sondern zusätzlich nach Geschlecht, um etwaige Geschlechterunterschiede der FA-Werte auszugleichen.

## **5. Zusammenfassung**

Die Amyotrophe Lateralsklerose/ALS ist eine klinisch heterogene Multisystemdegeneration mit überwiegendem Befall des motorischen Systems, aber auch frontal-exekutiver Funktionen. Eine der Varianten der ALS sind die Unteren Motoneuron-Syndrome (Lower motor neuron syndromes/LMNS), die im ersten Krankheitsjahr klinische Schädigungszeichen des oberen Motoneurons (upper motor neurons/UMN) vermissen lassen, und von den El Escorial Diagnose (Forschungs)-kriterien nicht als ALS erfasst werden. Zu den LMNS zählen die Progressive Muskelatrophie/PMA, das Flail arm Syndrom und das Flail leg-Syndrom.

Neuroimaging-Verfahren wie die Diffusion tensor imaging/DTI bekommen eine zunehmende Bedeutung als Biomarker der ALS: Mittels DTI, die die Bestimmung der fraktionellen Anisotropie/FA ermöglicht, kann die Integrität von Fasern des zerebralen Marklagers gemessen werden. Die weiße Substanz des Gehirns umfasst motorische (UMN; Pyramidenbahn) und nicht-motorische Bahnen. Letztere sind funktionell beteiligt an Vorgängen unter anderem der Kognition und des Verhaltes. Die DTI fand experimentell in den letzten Jahren Anwendung bei der klassischen ALS (UMN und LMN-Zeichen in mindestens einer Region), kaum jedoch bei den LMNS.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die präklinische Detektion von Veränderungen der strukturellen Konnektivität mittels DTI bei Patienten mit klassischer ALS und ihren LMN-Varianten.

Hierzu untersuchten wir im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung 22 ALS-Patienten (darunter 7 LMN-Patienten: PMA/3; Flail arm/1; Flail leg/3) und 21 alters-gematchte gesunde Probanden mittels DTI. Patienten und Probanden wurden zudem neuropsychologisch getestet. Die DTI-Datensätze werteten wir mittels Tract-based spatial statistics (TBSS) aus. Die TBSS hat den Vorteil der nicht-selektiven Detektierung der Integrität von Fasern des gesamten zerebralen Marklagers („Ganz-Hirn“-Ansatz) und den Nachteil der begrenzten Quantifizierbarkeit. Zur Bestätigung der TBSS-Ergebnisse wurden ausgewählte Fasertrakte zusätzlich mit einem Region-of-interest (ROI)-basierten Ansatz untersucht. Im Vergleich zu den Probanden zeigte das ALS-Kollektiv in den TBSS-Analysen eine signifikant reduzierte FA in Projektions- (Tr. corticospinalis, vordere thalamische Strahlung), Assoziations- (Fasc.

uncinatus, -longitudinalis inf. und -sup., -fronto-occipitalis inf.) und Kommissurenfasern (Corpus callosum, Forceps major und minor), außerdem im Limbischen System (Cingulum) und in den Kleinhirnstielen. Wenn auch schwächer ausgeprägt, zeigten die 7 LMN-Patienten im Vergleich zu 7 Probanden ebenfalls signifikant reduzierte FA Werte in motorischen und extramotorischen Fasertrakten der weißen Substanz, und auch bei z-score Einzelanalysen von drei LMN-Patienten fanden sich FA-Reduktionen unterschiedlicher Fasersysteme im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnten Korrelationen der FA-Werte mit dem Schweregrad der motorischen Behinderung (erfasst mittels ALSFRS-R) nachgewiesen werden.

Die ROI-Analysen ergaben eine weitgehende Übereinstimmung mit unseren TBSS-Resultaten.

Unsere Ergebnisse zeigen FA-Reduktionen in motorischen und extramotorischen Arealen der weißen Substanz als Surrogatmarker der strukturellen Konnektivität bei der Amyotrophen Lateralsklerose.

Die Innovation der hier vorgelegten Neuroimaging-Studie besteht darin, diese Befunde nicht nur für die klassische ALS gezeigt zu haben, sondern auch für ihre LMNS-Varianten. Bei drei LMNS-Patienten wurden die FA-Reduktionen des Gruppenvergleichs auch im Einzelvergleich (z-score-Analyse) reproduziert. Die mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz bei den LMN-Syndromen, die in vergleichbarer Ausdehnung wie bei der klassischen ALS auftreten, sprechen dafür, die LMNS dem Spektrum der ALS-Erkrankungen zuzuordnen.

Die z-score Analysen könnten für die frühe Diagnostik der Amyotrophen Lateralsklerose Eingang in die klinische Routine finden. Für den einzelnen Patienten wäre es dann möglich, mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in einem präklinischen Stadium zu detektieren, um so zu einer früheren diagnostischen Sicherheit zu gelangen. Die DTI hat somit bei der ALS das Potenzial, zu einem in vivo-Biomarker zu werden durch das frühzeitige Anzeigen einer Störung der strukturellen Konnektivität.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. No authors listed

The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group.

Arch Neurol. 1996 Feb;53(2):141-7.

2. Abe O, Yamada H, Masutani Y, Aoki S, Kunimatsu A, Yamasue H, Fukuda R, Kasai K, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Soma T, Ohtomo K.

Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. NMR Biomed. 2004 Oct;17(6):411-6.

3. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, Leigh PN.

Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study.

Brain. 1996 Dec;119 ( Pt 6):2105-20.

4. Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X, Atkins L, Williams SC, Leigh PN.

Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis.

J Neurol. 2005 Mar;252(3):321-31. Epub 2005 Mar 3.

5. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, Salvi F, Filippi M.

Assessment of White Matter Tract Damage in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diffusion Tensor MR Imaging Tractography Study.

AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Apr 15.

6. Agosta F, Pagani E, Rocca MA, Caputo D, Perini M, Salvi F, Prella A, Filippi M.

Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability.

Hum Brain Mapp. 2007 Dec;28(12):1430-8.

7. Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, Yoshida M, Abe O, Ugawa Y, Masumoto T, Mori H, Hayashi N, Kabasawa H, Kwak S, Takahashi S, Tsuji S, Ohtomo K.  
Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis.  
Radiat Med. 2005 May;23(3):195-9.
  
8. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T.  
TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.  
Biochem Biophys Res Commun. 2006 Dec 22;351(3):602-11. Epub 2006 Oct 30.
  
9. Assaf Y, Pasternak O.  
Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review.  
J Mol Neurosci. 2008;34(1):51-61.
  
10. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D.  
MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.  
Biophys J. 1994 Jan;66(1):259-67.
  
11. Beaulieu C.  
The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review.  
NMR Biomed. 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-55.
  
12. Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R, Traynor BJ; EURALS Consortium.  
The epidemiology of ALS and the role of population-based registries.  
Biochim Biophys Acta. 2006 Nov-Dec;1762(11-12):1150-7. Epub 2006 Sep 29.
  
13. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V.  
A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group.  
N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91.



14. Blain CR, Williams VC, Johnston C, Stanton BR, Ganesalingam J, Jarosz JM, Jones DK, Barker GJ, Williams SC, Leigh NP, Simmons A.  
A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS.  
Amyotroph Lateral Scler. 2007 Dec;8(6):348-55. Epub 2007 Oct 8.
  
15. Brooks BR.  
El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors.  
J Neurol Sci. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
  
16. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases.  
El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9.
  
17. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH.  
Occipito-temporal connections in the human brain.  
Brain. 2003 Sep;126(Pt 9):2093-107. Epub 2003 Jun 23.
  
18. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III).  
J Neurol Sci. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
  
19. Cervenakova L, Protas II, Hirano A, Votiakov VI, Nedzved MK, Kolomiets ND, Taller I, Park KY, Sambuughin N, Gajdusek DC, Brown P, Goldfarb LG.  
Progressive muscular atrophy variant of familial amyotrophic lateral sclerosis (PMA/ALS).  
J Neurol Sci. 2000 Aug 15;177(2):124-30.

20. Chao YP, Cho KH, Yeh CH, Chou KH, Chen JH, Lin CP.  
Probabilistic topography of human corpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography.  
Hum Brain Mapp. 2009 Oct;30(10):3172-87.
21. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG.  
Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo.  
Radiology. 1990 Nov;177(2):401-5.
22. Chandler M J, Lacritz L H, Hynan L S, Barnard H D , Allen G, Deschner M, Weiner M F, Cullum C M  
A total score for the CERAD neuropsychological battery  
Neurology 2005; 65; 102-106
23. Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, Nunes RG, Miller DH, Matthews PM, Thompson AJ, Smith SM.  
Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics.  
Hum Brain Mapp. 2009 Feb;30(2):615-24.
24. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, Lazzarotti G, Michelassi MC, Del Corona A, Bartolozzi C, Murri L.  
Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy.  
Radiology. 2005 Oct;237(1):258-64.
25. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Chen C, Hedley-Whyte ET, Brown RH Jr.  
Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene.  
Ann Neurol. 1998 Jun;43(6):703-10.
26. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M.  
Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS.  
Clin Neurophysiol. 2008 Mar;119(3):497-503. Epub 2007 Dec 27.

27. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R.  
Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS.  
Neuron. 2011 Oct 20;72(2):245-56. Epub 2011 Sep 21.
28. Diehl B, Busch RM, Duncan JS, Piao Z, Tkach J, Lüders HO.  
Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy.  
Epilepsia. 2008 Aug;49(8):1409-18. Epub 2008 Apr 4.
29. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L.  
New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations.  
Brain. 2005 Apr;128(Pt 4):797-810. Epub 2005 Feb 10.
30. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, Bland J, Dawson JM, Horsfield MA, Williams SC, Leigh PN.  
Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS.  
Neurology. 1999 Sep 22;53(5):1051-8.
31. Fellgiebel A, Müller MJ, Wille P, Dellani PR, Scheurich A, Schmidt LG, Stoeter P.  
Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment.  
Neurobiol Aging. 2005 Aug-Sep;26(8):1193-8. Epub 2005 Jan 12.
32. Fernández-Miranda JC, Rhoton AL Jr, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP.  
Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain.  
Neurosurgery. 2008 Jun;62(6 Suppl 3):989-1026; discussion 1026-8.

33. Filippini N, Douaud G, Mackay CE, Knight S, Talbot K, Turner MR.  
Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis.  
Neurology. 2010 Nov 2;75(18):1645-52.
34. Floyd AG, Yu QP, Piboolnurak P, Tang MX, Fang Y, Smith WA, Yim J, Rowland LP, Mitsumoto H, Pullman SL.  
Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests.  
Neurology. 2009 Feb 10;72(6):498-504.
35. Folstein 1975  
MMSE
36. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J.  
ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis.  
Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):379-82.
37. Gibbons ZC, Richardson A, Neary D, Snowden JS.  
Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis.  
Amyotroph Lateral Scler. 2008 Apr;9(2):67-74.
38. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, Reiners C, Toyka KV  
Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jul;69(1):121-3.
39. Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Gabriele M, Giacomelli E, Picchiori F, Soldo P, Cipriani AM, Ruoppolo G, Inghilleri M.  
Botulinum toxin type A for the treatment of sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and neurophysiological study  
Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):359-63.
40. Graham JM, Papadakis N, Evans J, Widjaja E, Romanowski CA, Paley MN, Wallis LI, Wilkinson ID, Shaw PJ, Griffiths PD.  
Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS.  
Neurology. 2004 Dec 14;63(11):2111-9.

41. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG.  
Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis.  
Amyotroph Lateral Scler. 2007 Feb;8(1):56-61.
42. Han J, Ma L.  
Functional magnetic resonance imaging study of the brain in patients with  
amyotrophic lateral sclerosis.  
Chin Med Sci J. 2006 Dec;21(4):228-33.
43. Hofer S, Frahm J.  
Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber  
tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging.  
Neuroimage. 2006 Sep;32(3):989-94. Epub 2006 Jul 18.
44. Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM.  
Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts  
in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports.  
Radiology. 2005 Mar;234(3):649-53. Epub 2005 Jan 21.
45. Hu MT, Ellis CM, Al-Chalabi A, Leigh PN, Shaw CE.  
Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Dec;65(6):950-1.
46. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, van Zijl PC, Hillis AE,  
Wytik R, Mori S.  
DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal  
morphology of corpus callosum.  
Neuroimage. 2005 May 15;26(1):195-205.
47. Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HH, Wharton SB, Shaw PJ.  
Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS.  
Neurology 2003 Apr 22;60(8):1252-8.

48. Iwata NK, Aoki S, Okabe S, Arai N, Terao Y, Kwak S, Abe O, Kanazawa I, Tsuji S, Ugawa Y.  
Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation.  
Neurology. 2008 Feb 12;70(7):528-32.
49. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S.  
DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking.  
Comput Methods Programs Biomed. 2006 Feb;81(2):106-16. Epub 2006 Jan 18.
50. Johansen-Berg H, Behrens TE, Sillery E, Ciccarelli O, Thompson AJ, Smith SM, Matthews PM.  
Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus.  
Cereb Cortex. 2005 Jan;15(1):31-9. Epub 2004 Jul 6.
51. Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, Chan S, Hays AP, Del Bene ML, Dover MA, Vukic M, Rowland LP, Mitsumoto H.  
Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).  
Neurology. 2004 May 25;62(10):1753-7.
52. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC.  
Amyotrophic lateral sclerosis.  
Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):942-55. Epub 2011 Feb 4.
53. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, Mitsumoto H.  
Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS.  
Neurology. 2009 Nov 17;73(20):1686-92.
54. Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR, Knecht S.  
Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis.  
Exp Brain Res. 2006 Jul;172(3):361-9. Epub 2006 Mar 25.

55. Krarup C.  
Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis.  
Clin Neurophysiol. 2010 Jul 24.
56. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, Delumeau JC, Meininger V.  
A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology. 1996 Dec;47(6 Suppl 4):S242-50.
57. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriet H.  
Diffusion tensor imaging: concepts and applications.  
J Magn Reson Imaging. 2001 Apr;13(4):534-46.
58. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M.  
MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.  
Radiology. 1986 Nov;161(2):401-7.
59. Le Bihan D, Breton E.  
Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire  
C R Acad Sci (Paris) 301,15, 1109-1112,1985.
60. Le Forestier N, Maisonobe T, Piquard A, Rivaud S, Crevier-Buchman L, Salachas F, Pradat PF, Lacomblez L, Meininger V.  
Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature.  
Brain. 2001 Oct;124(Pt 10):1989-99.
61. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustafa N, Rio A, Shaw C, Willey E; King's MND Care and Research Team.  
The management of motor neurone disease.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Dec;74 Suppl 4:iv32-iv47.

62. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS.  
Does the cerebellum contribute to mental skills?  
Behav Neurosci. 1986 Aug;100(4):443-54.
63. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS.  
The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills.  
Behav Brain Res. 1991 Aug 29;44(2):113-28.
64. Li J, Pan P, Song W, Huang R, Chen K, Shang H.  
A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis.  
Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1833-8. Epub 2011 May 28.
65. Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A, Leigh PN.  
Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand  
[(11)C]flumazenil.  
Brain. 2000 Nov;123 ( Pt 11):2289-96.
66. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, Swingler RJ, Beghi E; EURALS.  
Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jan;79(1):6-11.
67. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B.  
Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?  
Neurology. 2003 Apr 8;60(7):1094-7.
68. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH.  
Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task.  
Hum Brain Mapp. 2003 Jan;18(1):30-41.



69. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN.  
Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study.  
Cereb Cortex. 2005 Jun;15(6):854-69. Epub 2004 Dec 8.
70. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H.  
Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data.  
Cortex. 2010 May;46(5):691-9. Epub 2009 Aug 29.
71. Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, Akazawa K, Kasai T, Kondo M, Mori S, Nishimura T, Nakagawa M.  
Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography.  
Neuroradiology. 2008 Jul;50(7):605-11. Epub 2008 Apr 1.
72. McDermott CJ, Shaw PJ.  
Diagnosis and management of motor neurone disease.  
BMJ. 2008 Mar 22;336(7645):658-62.
73. McIntosh AM, Muñoz Maniega S, Lymer GK, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, Bastin ME, Clayden JD, Johnstone EC, Lawrie SM.  
White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia.  
Biol Psychiatry. 2008 Dec 15;64(12):1088-92. Epub 2008 Sep 23.
74. Middleton FA, Strick PL.  
Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function.  
Science. 1994 Oct 21;266(5184):458-61.
75. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH.  
Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND).  
Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001447.

76. Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Grothe C, Wüllner U, Klockgether T.  
In vivo voxel-based relaxometry in amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol. 2009 Jan;256(1):28-34. Epub 2009 Feb 16.
77. Mizutani T, Sakamaki S, Tsuchiya N, Kamei S, Kohzu H, Horiuchi R, Ida M, Shiozawa R, Takasu T.  
Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators.  
Acta Neuropathol. 1992;84(4):372-7.
78. Nestor PG, Kubicki M, Gurrera RJ, Niznikiewicz M, Frumin M, McCarley RW, Shenton ME.  
Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging in schizophrenia.  
Neuropsychology. 2004 Oct;18(4):629-37.
79. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM.  
Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.  
Science. 2006 Oct 6;314(5796):130-3.
80. Park HJ, Kim JJ, Lee SK, Seok JH, Chun J, Kim DI, Lee JD.  
Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI.  
Hum Brain Mapp. 2008 May;29(5):503-16.
81. Park JK, Kim BS, Choi G, Kim SH, Choi JC, Khang H.  
Evaluation of the somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule and cerebral peduncle: results of diffusion-tensor MR tractography.  
Korean J Radiol. 2008 May-Jun;9(3):191-5.

82. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santiañez R, Mata I, de Lucas EM, Quintana F, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B.  
White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging.  
Neuroimage. 2010 Jan 1;49(1):199-204. Epub 2009 Jul 18.
83. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O.  
The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jan;83(1):102-8. Epub 2011 Aug 11.
84. Phukan J, Pender NP, Hardiman O.  
Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis.  
Lancet Neurol. 2007 Nov;6(11):994-1003.
85. Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS).  
Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries.  
Neurology. 2001 Jan 23;56(2):239-44.
86. Radunović A, Mitsumoto H, Leigh PN.  
Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis.  
Lancet Neurol. 2007 Oct;6(10):913-25.
87. Raaphorst J, de Visser M, van Tol MJ, Linssen WH, van der Kooi AJ, de Haan RJ, van den Berg LH, Schmand B.  
Cognitive dysfunction in lower motor neuron disease: executive and memory deficits in progressive muscular atrophy.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Jun 18. [Epub ahead of print]
88. Rafałowska J, Dziewulska D.  
White matter injury in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).  
Folia Neuropathol. 1996;34(2):87-91.

89. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ.
- A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD.
- Neuron. 2011 Oct 20;72(2):257-68. Epub 2011 Sep 21.
90. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE.
- Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS.
- Neurology. 2005 Aug 23;65(4):586-90.
91. Rippon GA, Scarneas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H, Marder K, Rowland LP, Stern Y.
- An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis.
- Arch Neurol. 2006 Mar;63(3):345-52.
92. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al.
- Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.
- Nature. 1993 Mar 4;362(6415):59-62.
93. Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, Büchel C, Weiller C.
- Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis.
- Brain. 2004 Feb;127(Pt 2):340-50. Epub 2003 Nov 7.

94. Sage CA, Peeters RR, Görner A, Robberecht W, Sunaert S.  
Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis.  
Neuroimage. 2007 Jan 15;34(2):486-99. Epub 2006 Nov 9.
95. Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, Sijbers J, Robberecht W, Parizel P, Marchal G, Leemans A, Sunaert S.  
Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited.  
Hum Brain Mapp. 2009 Nov;30(11):3657-75.
96. Sasaki S, Iwata M.  
Motor neuron disease with predominantly upper extremity involvement: a clinicopathological study.  
Acta Neuropathol. 1999 Dec;98(6):645-50.
97. Sasaki S, Tsutsumi Y, Yamane K, Sakuma H, Maruyama S.  
Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with extensive neurological involvement.  
Acta Neuropathol. 1992;84(2):211-5.
98. Sato K, Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, Watadani T, Nakata Y, Yoshida M, Terao Y, Abe O, Ohtomo K, Tsuji S.  
Diffusion tensor tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with amyotrophic lateral sclerosis.  
Neuroradiology. 2010 Aug;52(8):729-33. Epub 2010 Feb 20.
99. Schirrig SK, Bellenberg B, Schlüter M, Stieltjes B, Drescher R, Rexilius J, Lukas C, Hahn HK, Przuntek H, Köster O.  
Diffusion tensor imaging-based fractional anisotropy quantification in the corticospinal tract of patients with amyotrophic lateral sclerosis using a probabilistic mixture model.  
AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Apr;28(4):724-30.
100. Schoenfeld MA, Tempelmann C, Gaul C, Kühnel GR, Düzel E, Hopf JM, Feistner H, Zierz S, Heinze HJ, Vielhaber S.  
Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol. 2005 Aug;252(8):944-52. Epub 2005 Mar 6.

101. Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G.  
Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging.  
Amyotroph Lateral Scler. 2009 Jan 29;1-8.
102. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ.  
Primary lateral sclerosis.  
Muscle Nerve. 2007 Mar;35(3):291-302.
103. Smith MC.  
Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Nov;23(4):269-82.
104. Smith SM.  
Fast robust automated brain extraction.  
Hum Brain Mapp. 2002 Nov;17(3):143-55.
105. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE.  
Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data.  
Neuroimage. 2006 Jul 15;31(4):1487-505. Epub 2006 Apr 19.
106. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM.  
Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.  
Neuroimage. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
107. Stanton BR, Shinhmar D, Turner MR, Williams VC, Williams SC, Blain CR, Giampietro VP, Catani M, Leigh PN, Andersen PM, Simmons A.  
Diffusion tensor imaging in sporadic and familial (D90A SOD1) forms of amyotrophic lateral sclerosis.  
Arch Neurol. 2009 Jan;66(1):109-15.

108. Stejskal EO, Tanner JE.  
Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of  
time-dependent field gradient.  
Journal of Chemical Physics 1965;42(1):288-292.
109. Strong MJ.  
The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.  
Amyotroph Lateral Scler. 2008 Dec;9(6):323-38.
110. Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W.  
Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases.  
Ann Neurol. 2003;54 Suppl 5:S20-3.
111. Sussmann JE, Lymer GK, McKirdy J, Moorhead TW, Muñoz Maniega S, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM.  
White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using  
diffusion tensor magnetic resonance imaging.  
Bipolar Disord. 2009 Feb;11(1):11-8.
112. Talman P, Forbes A, Mathers S.  
Clinical phenotypes and natural progression for motor neuron disease: analysis from  
an Australian database.  
Amyotroph Lateral Scler. 2009 Apr;10(2):79-84.
113. Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, Nakagawa H, Fukusumi A, Myochin K, Hirohashi S, Hoshida T, Kichikawa K.  
Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in  
Alzheimer disease: evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor  
tractography.  
AJNR Am J Neuroradiol. 2006 May;27(5):1040-5.
114. Tateishi T, Hokonohara T, Yamasaki R, Miura S, Kikuchi H, Iwaki A, Tashiro H, Furuya H, Nagara Y, Ohyagi Y, Nukina N, Iwaki T, Fukumaki Y, Kira J.  
Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients  
with FUS mutation.  
Acta Neuropathol. 2010 Mar;119(3):355-64. Epub 2009 Dec 5.

115. Thivard L, Pradat PF, Lehericy S, Lacomblez L, Dormont D, Chiras J, Benali H, Meininger V.  
Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):889-92.
116. Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW, Howard RS, King MD, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ.  
Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1250-7.
117. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM.  
Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study.  
Arch Neurol. 2000 Aug;57(8):1171-6.
118. Turner MR, Grosskreutz J, Kassubek J, Abrahams S, Agosta F, Benatar M, Filippi M, Goldstein LH, van den Heuvel M, Kalra S, Lulé D, Mohammadi B; first Neuroimaging Symposium in ALS (NISALS).  
Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis.  
Lancet Neurol. 2011 May;10(5):400-3.
119. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K.  
Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis.  
Lancet Neurol. 2009 Jan;8(1):94-109.
120. van der Graaff MM, Sage CA, Caan MW, Akkerman EM, Lavini C, Majoie CB, Nederveen AJ, Zwinderman AH, Vos F, Brugman F, van den Berg LH, de Rijk MC, van Doorn PA, Van Hecke W, Peeters RR, Robberecht W, Sunaert S, de Visser M.  
Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study.  
Brain. 2011 Apr;134(Pt 4):1211-28. Epub 2011 Feb 28.



121. Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, Blanken N, Mandl RC, Hulshoff Pol HE, van den Berg LH.  
Motor network degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a structural and functional connectivity study.  
PLoS One. 2010 Oct 27;5(10):e13664.
122. Vucic S, Kiernan MC.  
Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):849-52. Epub 2007 Jan 8.
123. Wang S, Poptani H, Bilello M, Wu X, Woo JH, Elman LB, McCluskey LF, Krejza J, Melhem ER.  
Diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: volumetric analysis of the corticospinal tract.  
AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Jun-Jul;27(6):1234-8.
124. Wang S, Poptani H, Woo JH, Desiderio LM, Elman LB, McCluskey LF, Krejza J, Melhem ER.  
Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion-tensor and chemical shift MR imaging at 3.0 T.  
Radiology. 2006 Jun;239(3):831-8. Epub 2006 Apr 26.
125. Wijesekera LC, Leigh PN.  
Amyotrophic lateral sclerosis.  
Orphanet J Rare Dis. 2009 Feb 3;4:3.
126. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampong MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN.  
Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants.  
Neurology. 2009 Mar 24;72(12):1087-94.

127. Witelson SF.  
Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study.  
Brain. 1989 Jun;112 ( Pt 3):799-835.
128. Witgert M, Salamone AR, Strutt AM, Jawaid A, Massman PJ, Bradshaw M, Mosnik D, Appel SH, Schulz PE.  
Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.  
Eur J Neurol. 2010 Jan;17(1):103-10. Epub 2009 Oct 29.
129. Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM.  
Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain.  
J Anat. 2006 Sep;209(3):311-20.
130. Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Weiner MW.  
White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI.  
Brain. 2009 Sep;132(Pt 9):2579-92. Epub 2009 May 12.
131. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, Bayne W, Mori S, Schad L, Mueller S, Du AT, Kramer JH, Yaffe K, Chui H, Jagust WJ, Miller BL, Weiner MW.  
Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease.  
Neurology. 2007 Jan 2;68(1):13-9.

## **7. Publikationsliste**

### **Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden veröffentlicht in:**

Prudlo J, Bißbort C, Glass A, Grossmann A, Hauenstein K, Benecke R, Teipel SJ.  
White matter pathology in ALS and lower motor neuron ALS variants: a diffusion tensor  
imaging study using tract-based spatial statistics.  
J Neurol. 2012 Sep;259(9):1848-59. doi: 10.1007/s00415-012-6420-y. Epub 2012 Feb 21.

**Teile dieser Arbeit wurden auf der 69. Jahrestagung der Gesellschaft für  
Nervenheilkunde des Landes Mecklenburg-Vorpommern im Dezember 2010 in  
Rostock (1) und auf dem 20. Internationalen ALS-Symposium im Dezember 2009 in  
Berlin (2) vorgestellt:**

- (1) Marklagerveränderungen bei klassischer Amyotropher Lateralskrose/ALS  
und bei nicht-klassischer ALS (Lower motor neuron ALS-variants)  
– eine Diffusion tensor imaging (DTI)-Studie  
Bißbort C, Hauenstein K, Grossmann A, Benecke R, Teipel S, Prudlo J
- (2) Assessment of white matter pathology in ALS and  
LMN ALS-variants using tract-based spatial statistics  
Prudlo J, Bißbort C, Grossmann A, Hauenstein K, Benecke R, Teipel S

## **8. Thesen zur Dissertation**

1. Die ALS ist eine mehrheitlich sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung mit weitgehend unbekannter Ätiologie, die in erster Linie motorische, in vielen Fällen aber auch extramotorische Beeinträchtigungen hervorruft. Die Lower-motor-neuron- (LMN) Syndrome Flail arm-Syndrom, Flail leg-Syndrom und die Progressive Muskelatrophie zeigen anfangs nur klinische Zeichen des LMN. Sie werden heute als Varianten der ALS aufgefasst.
2. Die Diffusion tensor imaging, DTI, misst die mikrostrukturelle Integrität der Fasern der weißen Substanz. Eine Abnahme der fraktionellen Anisotropie, FA, die ein Marker für die Integrität der Nervenfasern ist, zeigt eine Störung der strukturellen Konnektivität an.
3. Unsere TBSS-Analysen zeigten im Gruppenvergleich von ALS-Patienten mit gesunden Kontrollen signifikant reduzierte FA-Werte in Projektions-, Assoziations- und Kommissurenfasern sowie den Kleinhirnstielen und dem Limbischen System. Sie bestätigen den Charakter der ALS als Multisystemerkrankung.
4. Eine ausgedehnte, auch extramotorische Schädigung der weißen Substanz wiesen wir im Gruppenvergleich für die LMN-Syndrom-Patienten nach. Die z-score Analyse für den einzelnen LMNS-Patienten ergab bei drei von sieben Patienten ebenfalls signifikante FA-Reduktionen ausgedehnter motorischer und nichtmotorischer Fasersystem. Diese Neuroimaging-Daten unterstreichen die Zugehörigkeit der LMNS zum Spektrum der ALS-Erkrankungen.
5. Die DTI-Bildgebung im Einzelfall-Vergleich mittels z-score Analyse könnte zu einem präklinischen in vivo-Marker mikrostruktureller Veränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit LMN-Syndrom werden, um diese früher als heute sicher den ALS-Varianten zuzuordnen und einer Therapie zuführen zu können.

6. Es besteht eine Korrelation des motorischen Schweregrades, gemessen mit der ALSFRS-R-Skala, mit mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz. Eine Korrelation von Kognition und gestörter struktureller Konnektivität war in dieser Studie nicht nachweisbar.
7. Bestätigt wurden unsere TBSS-Ergebnisse an ausgewählten Fasersystemen von den zusätzlich durchgeführten manuellen Messungen der FA als Region of interest (ROI)-Analysen.

## **9. Anhang**

### **Abbildungsverzeichnis und Abbildungen 2-12**

Abb. 1: Abbildung 1: ALS-Spektrum Krankheiten und deren Häufigkeit

Abb. 2: TBSS-Analyse 22 ALS-Patienten vs. 21 Probanden

Abb. 3: ALSFRS-R Korrelation mit FA-Werten der 22 Patienten

Abb. 4: TBSS-Analyse: 7 klassische ALS-Patienten vs. 7 Probanden

Abb. 5: TBSS-Analyse 7 LMN-Syndrom-Patienten vs. 7 Probanden

Abb. 6: TBSS-Analyse 18 motorisch betroffener Patienten vs. 18 Probanden

Abb. 7: z-score-Analyse PMA-Patient vs. Kontrollgruppe (n=20)

Abb. 8: z-score-Analyse Flail-arm Patient vs. Kontrollgruppe (n=12)

Abb. 9: z-score-Analyse PMA-Patient gegen vs. Kontrollgruppe (n=12)

Abb.10: ROI-Messung des Tractus corticospinalis auf dem hinteren Schenkel der  
Capsula interna

Abb.11: ROI-Messung des posterioren Cingulums

Abb.12: ROI-Messung des Balkens

## Abbildungen 2-12

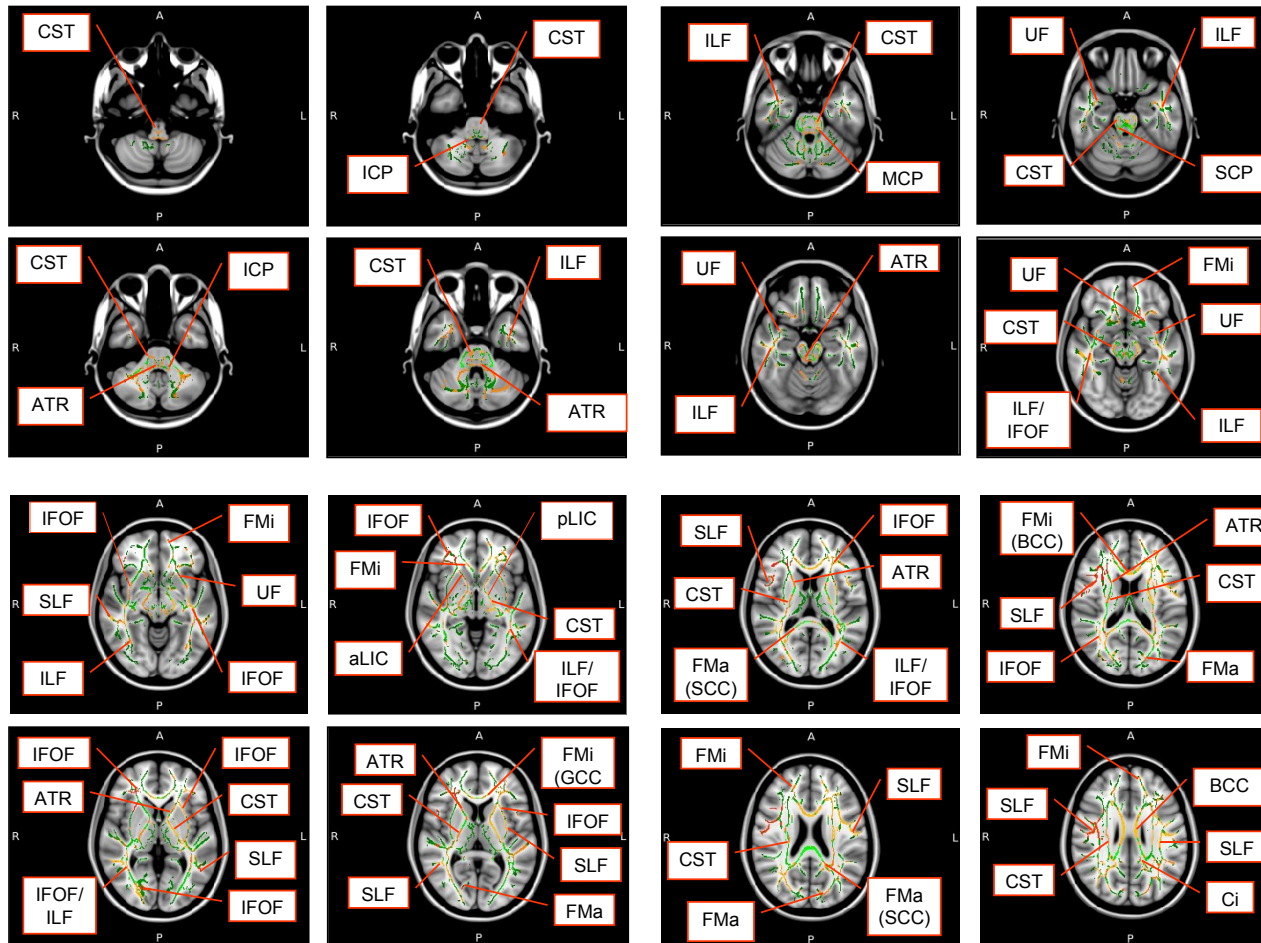


Abb. 2: TBSS-Analyse 22 ALS-Patienten vs. 21 Probanden

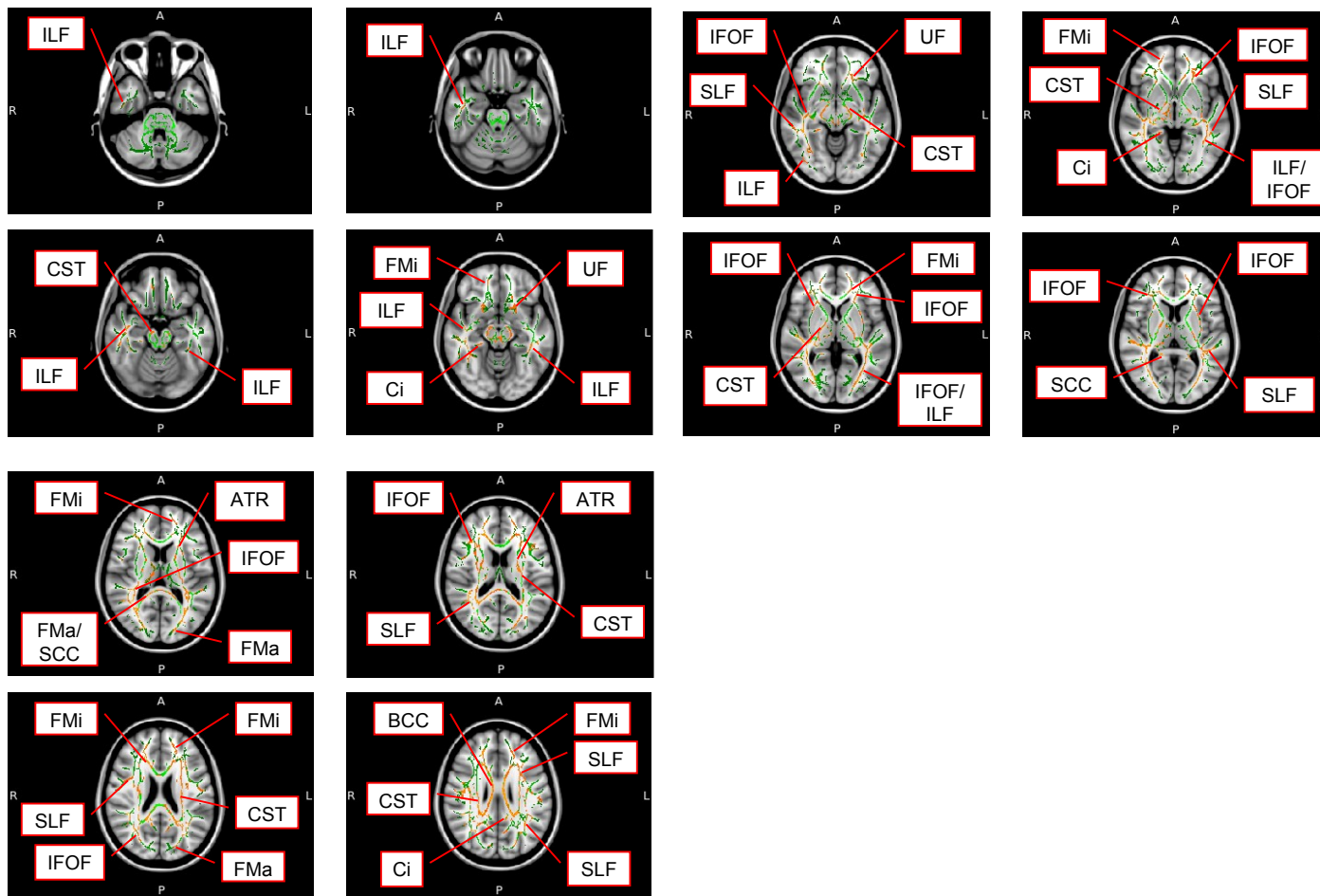


Abb. 3: ALSFRS-R Korrelation mit FA-Werten der 22 Patienten



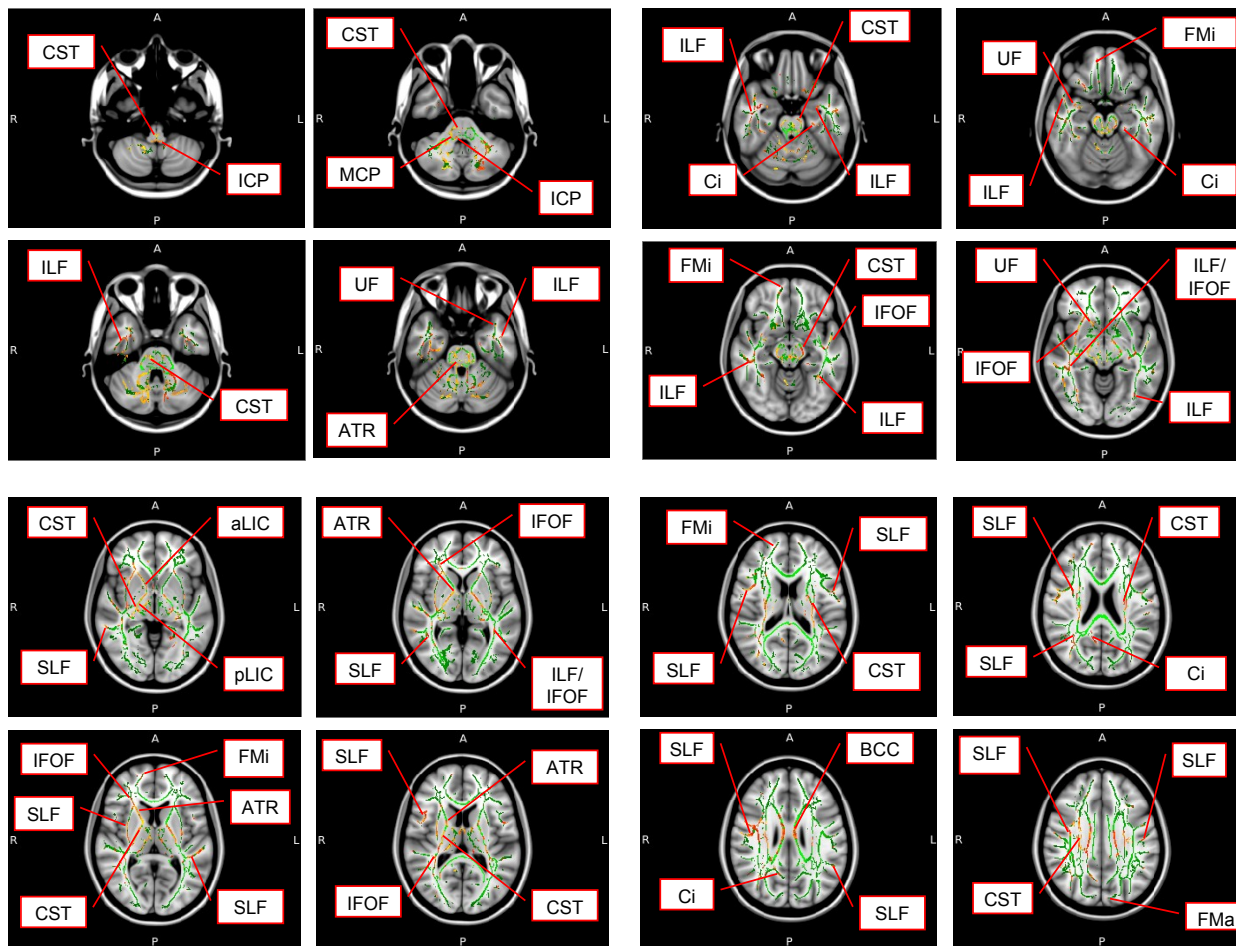


Abb. 4: TBSS-Analyse: 7 klassische ALS-Patienten vs. 7 Probanden

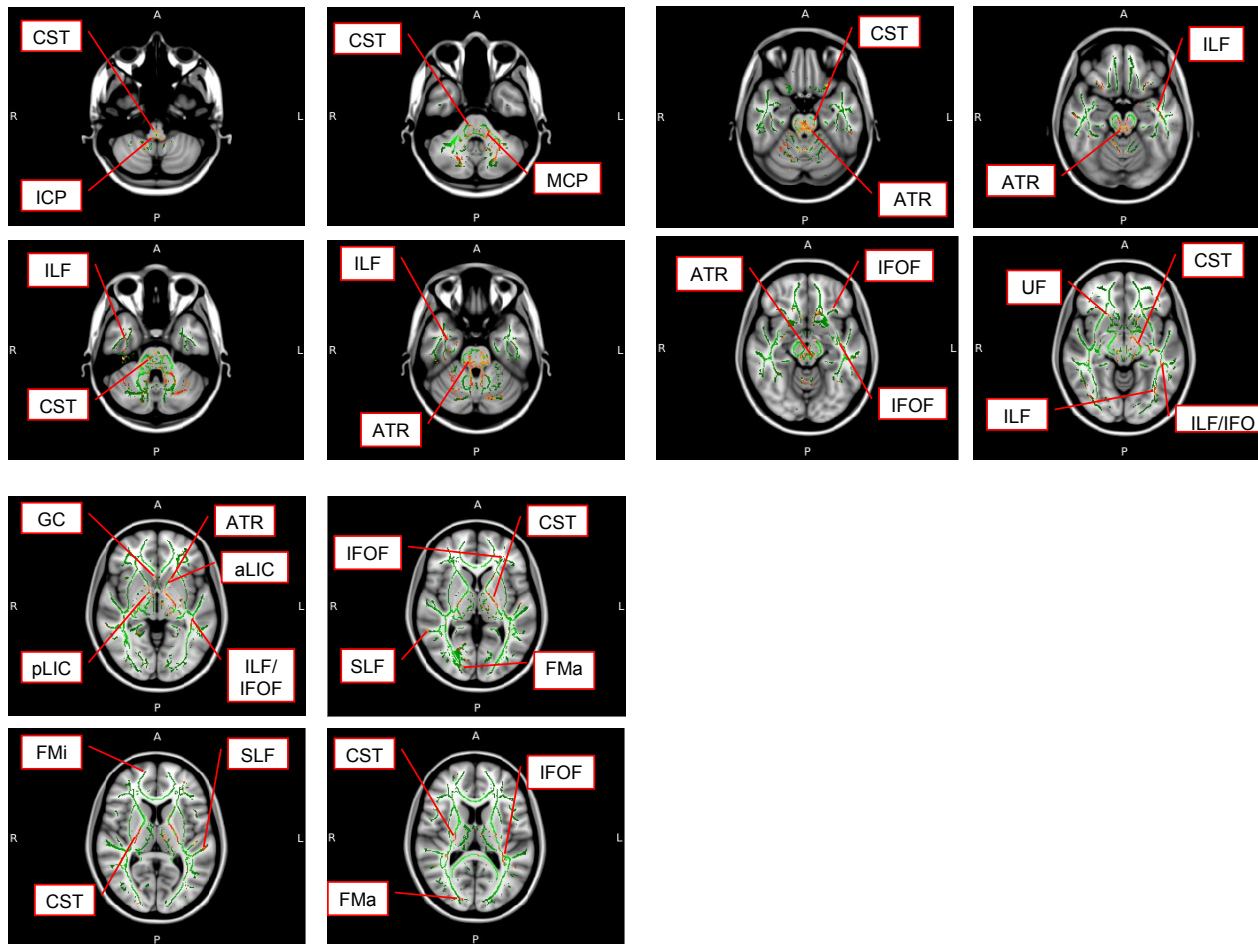


Abb. 5: TBSS-Analyse 7 LMN-Syndrom-Patienten vs. 7 Probanden

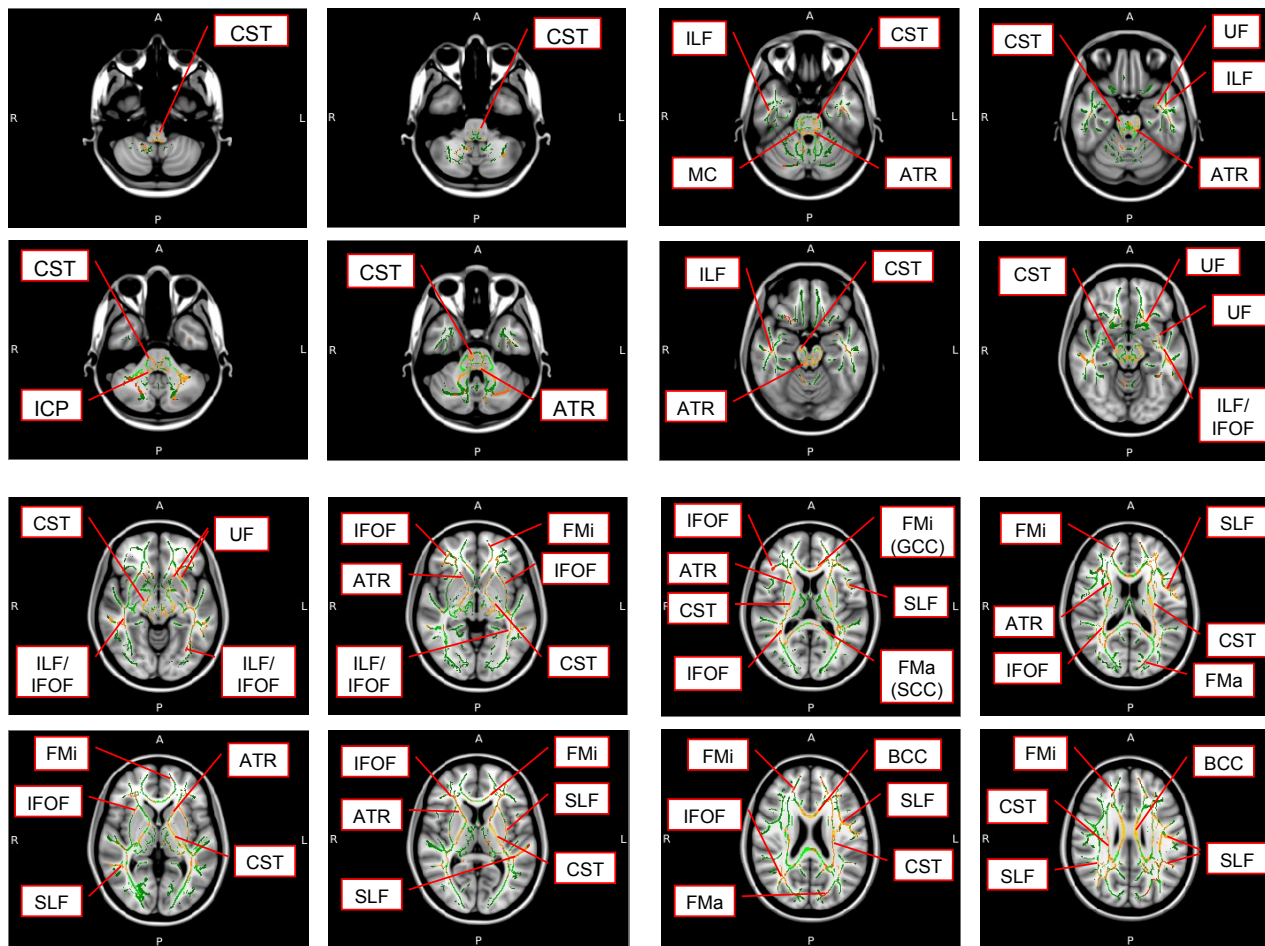


Abb. 6: TBSS-Analyse 18 motorisch betroffener Patienten vs. 18 Probanden

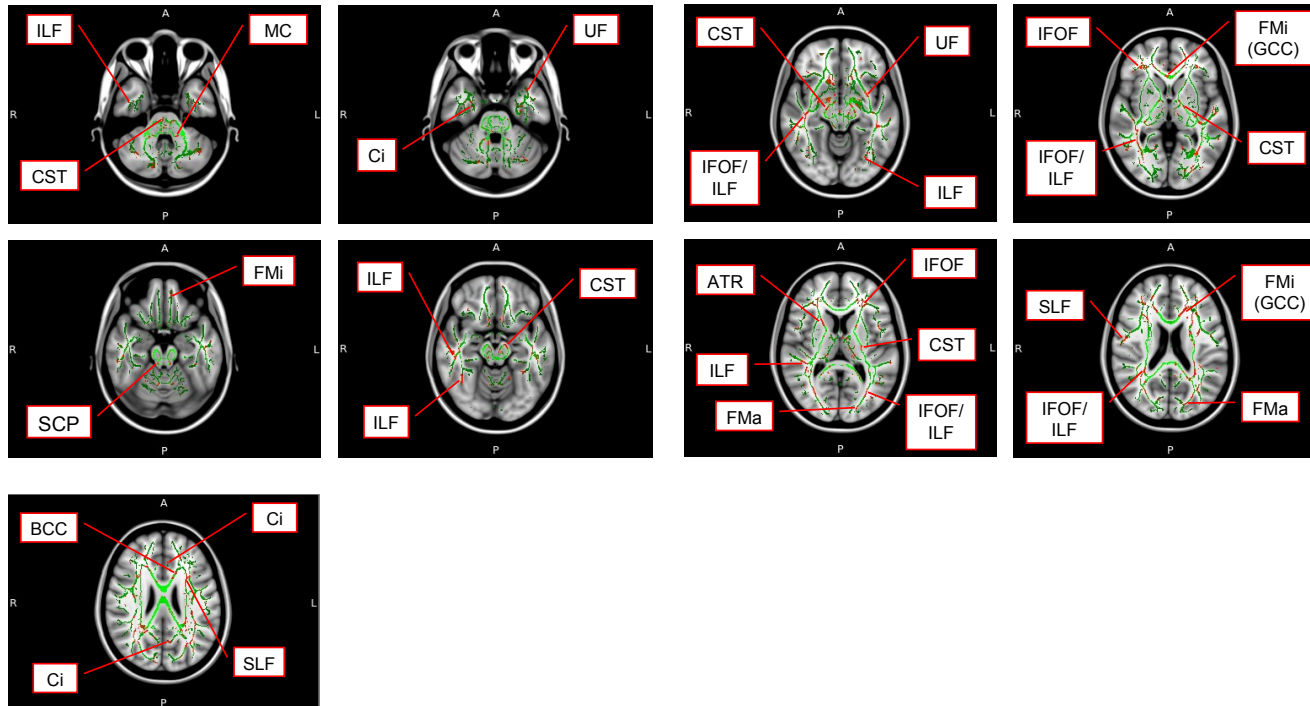


Abb. 7: z-score-Analyse PMA-Patient vs. Kontrollgruppe (n=20)

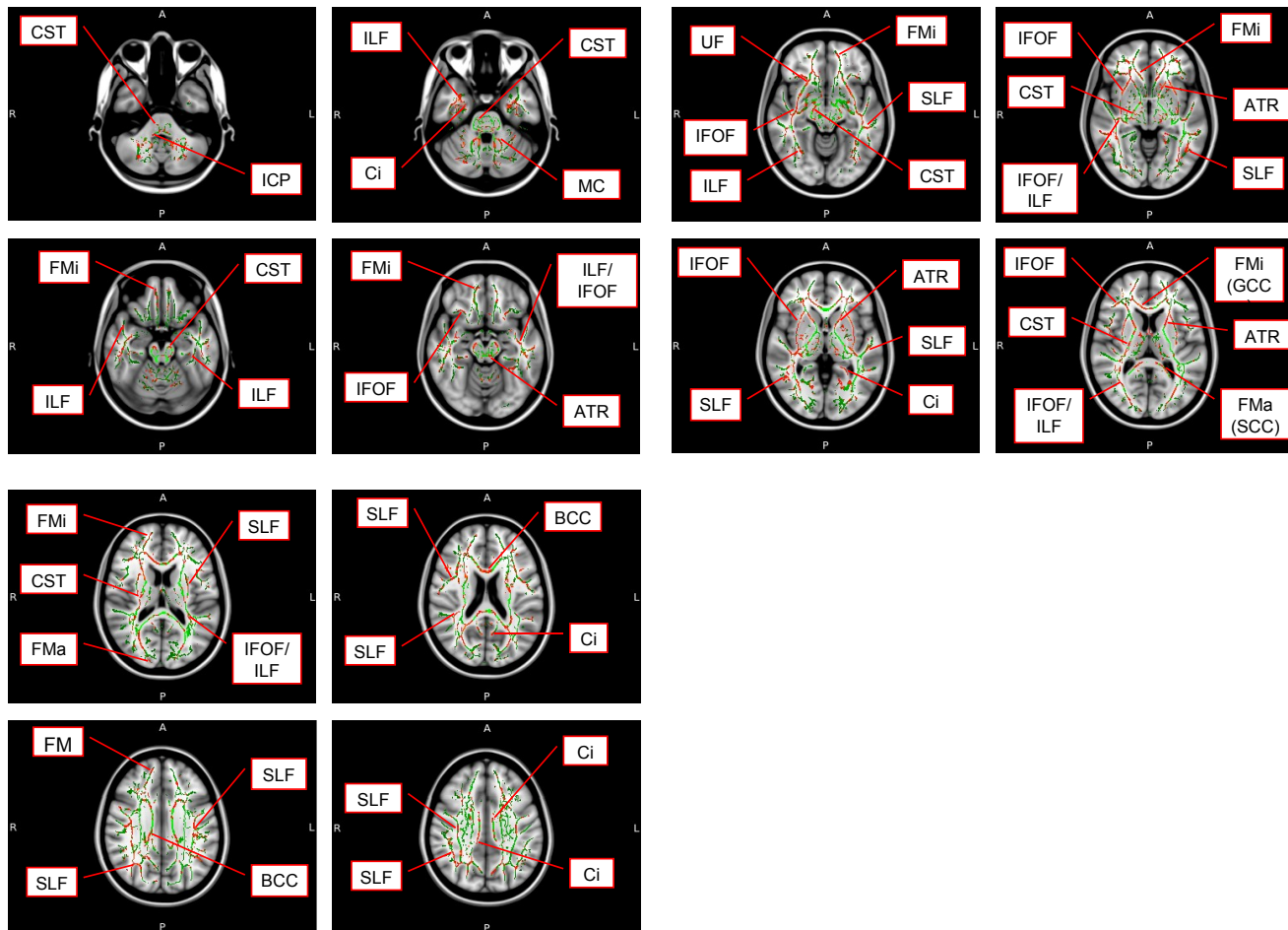


Abb. 8: z-score-Analyse Flail-arm Patient vs. Kontrollgruppe (n=12)

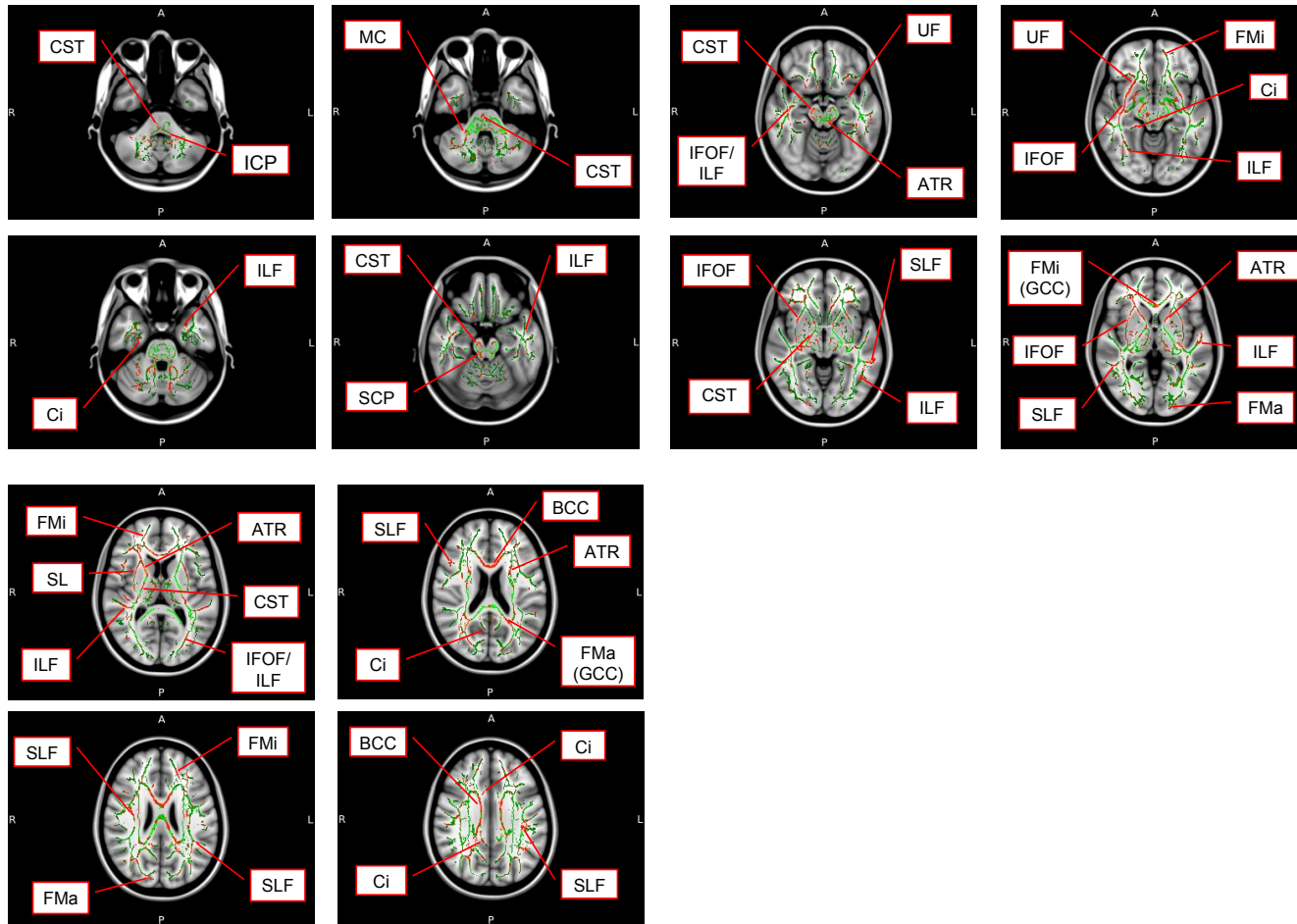


Abb. 9: z-score-Analyse PMA-Patient gegen vs. Kontrollgruppe (n=12)



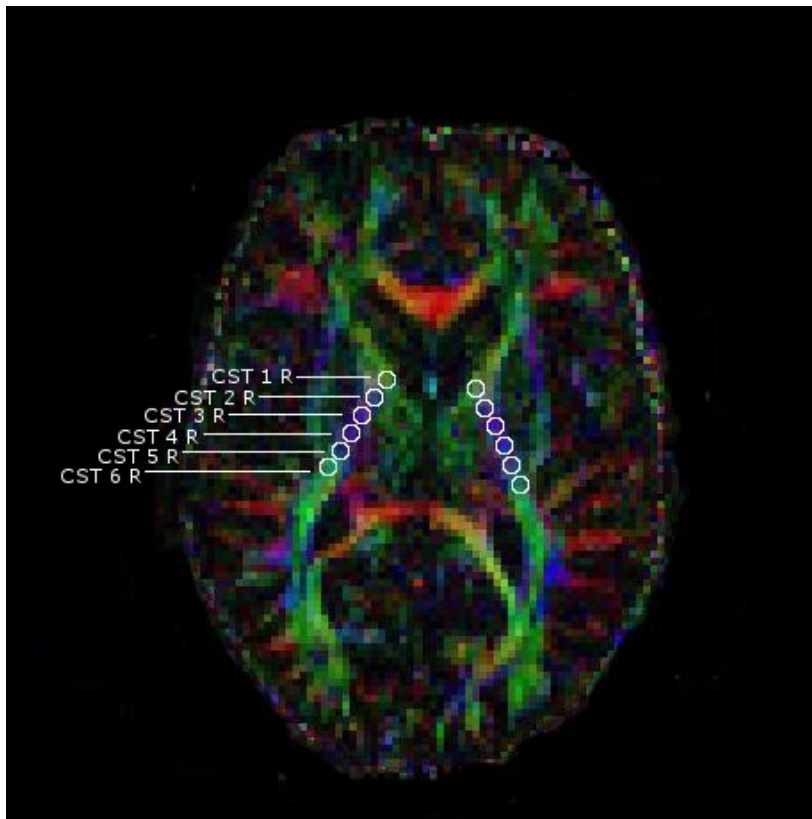


Abbildung 10: ROI-Messung des Tractus corticospinalis auf dem hinteren Schenkel der Capsula interna

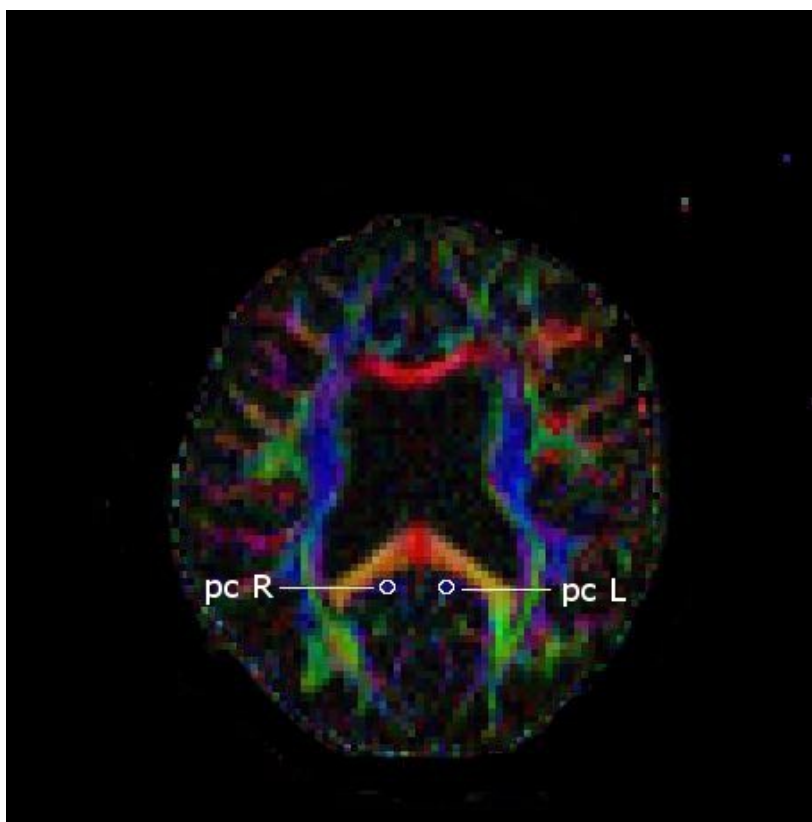


Abbildung 11: ROI-Messung des posterioren Cingulums

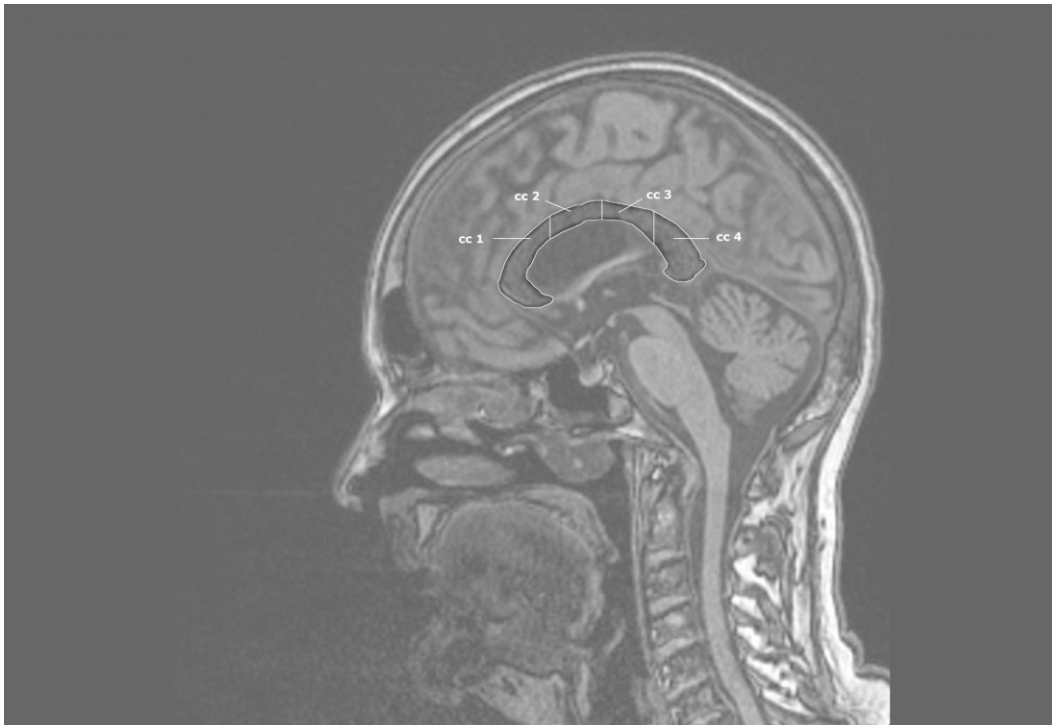


Abbildung 12: ROI-Messung des Balkens



### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten- und Probanden

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten.

Tabelle 3: Merkmale der Kontrollgruppen für die z-score Analysen.

Tabelle 4: Betroffene Fasertrakte; signifikante FA-Reduktionen

Tabelle 5: Signifikante Ergebnisse der manuellen FA-Messung mittels ROI-Methode

### **Danksagung**

Danken möchte ich PD Dr. med. Johannes Prudlo, der mir dieses interessante Thema zur Verfügung stellte, immer für Fragen hilfreich und zuverlässig zur Verfügung stand und viel Zeit in die Betreuung investierte. Er ermöglichte mir außerdem, wissenschaftlich zu arbeiten und tief in die Materie der ALS einzusteigen, die leider in der Medizin oftmals stiefkindlich behandelt wird.

Danken möchte ich auch Aenne Glass, deren Hilfe mir die Statistik ein großes Stück näher brachte und die sich engagiert in die Thematik meiner Arbeit einkochte.

Außerdem möchte ich Professor Dr. med. Stefan Teipel für die Einführung in die Auswertung und die Hilfe bei der Bearbeitung der DTI-Daten danken.

Mein herzlicher Dank und großer Respekt gilt meinen Probanden und Patienten, die Zeit investierten und Anfahrtswege auf sich nahmen, um an der Studie teilzunehmen.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern Steffi und Gerhard Bißbort, die immer zum Zuhören bereit waren und mich in wirklich jeglicher Hinsicht und zu jedem Zeitpunkt unterstützten.

### **Selbstständigkeitserklärung**

Ich versichere an Eides statt, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Promotionsordnung der Universität Rostock ist mir bekannt.

Rostock, den 10.01.2013

Charlotte Bißbort